



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO EN LAS ÁREAS I Y II DE SALUD DE LA COMUNIDAD DE CANTABRIA

IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF NORMOCALCEMIC
PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN HEALTH AREAS I AND II OF THE
COMMUNITY OF CANTABRIA

Autor: Borja Santana Hernández

Director: D. Luis Alberto Vázquez Salví

Codirectora: Dña. María Teresa García-Unzueta

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN	3
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN	4
Hiperparatiroidismo Primario	4
Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico.....	4
Fisiopatología y clínica del hiperparatiroidismo primario normocalcémico	7
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Criterios de selección	11
Variables clínicas y analíticas documentadas	13
Metodología de las variables analíticas registradas	14
Análisis estadístico	15
RESULTADOS	16
Selección inicial de pacientes	16
Estudio descriptivo del total de pacientes seleccionados	18
Clasificación según perfil analítico.....	20
Descripción clínica y analítica de los pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico confirmado en base a calcio total corregido	22
Descripción clínica y analítica de los pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico confirmado en base a calcio iónico.....	25
Descripción de los casos	27
Pacientes previamente categorizados como hiperparatiroidismo primario normocalcémico.....	29
DISCUSIÓN	31
FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	37
Fortalezas.....	37
Limitaciones	37
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS.....	43

LISTADO DE ABREVIATURAS

- CBP: colangitis biliar primaria
- DXA: densitometría ósea
- EII: enfermedad inflamatoria intestinal
- ERC: enfermedad renal crónica
- FG: filtrado glomerular
- HP: hiperparatiroidismo
- HPP: hiperparatiroidismo primario
- HPPNC: hiperparatiroidismo primario normocalcémico
- HTA: hipertensión arterial
- HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- LLC: leucemia linfática crónica
- MEN: neoplasia endocrina múltiple
- MI: medicina interna
- PTH: hormona paratiroidea

RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario normocalcémico es una entidad aún poco conocida. Este estudio pretende caracterizar los casos de hiperparatiroidismo primario normocalcémico detectados durante un año completo en las áreas I y II de salud de Cantabria, con el objetivo de tener una estimación preliminar de la casuística y de sus características demográficas y clínicas. Para ello se realizó un estudio retrospectivo a partir de una base de datos del laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla correspondiente al total de PTHs solicitadas a lo largo de 2018. De un total de 13.201 registros, se seleccionaron 350 pacientes con PTH elevada y calcio total corregido, función renal y vitamina D normales. Se descartaron factores asociados a hiperparatiroidismo secundario y, en función de sus perfiles analíticos, 31 fueron considerados con hiperparatiroidismo primario normocalcémico en base a sus concentraciones de calcio total. De estos 31, 6 pacientes presentaban además calcio iónico normal, necesario para confirmar dicha entidad según los últimos consensos, con las siguientes características: un 50% presentaban osteopenia, 16,7% tenían antecedentes de fracturas y un 50% de patología urológica. Además, un 50% de los pacientes a los que se les había solicitado gammagrafía con SESTAMIBI tenían imágenes compatibles con adenoma de paratiroides. El HPPNC se detecta con escasa frecuencia entre pacientes con PTH solicitadas por sospecha de osteoporosis o urolitiasis fundamentalmente.

ABSTRACT

Normocalcemic primary hyperparathyroidism is still a poorly understood entity. This study aims to characterize the cases of normocalcemic primary hyperparathyroidism detected during a full year in the health areas I and II of Cantabria, with the purpose of having a preliminary estimate of the casuistry and its demographic and clinical characteristics. For this, a retrospective study was carried out from a database of the biochemistry laboratory of the Marqués de Valdecilla University Hospital corresponding to the total number of PTHs requested throughout 2018. Out of a total of 13,201 records, 350 patients with high levels of PTH and corrected total calcium, kidney function and vitamin D were selected. Factors associated with secondary hyperparathyroidism were ruled out and, based on their analytical profiles, 31 were considered with normocalcemic primary hyperparathyroidism based on their total calcium concentrations. Of these 31, 6 patients also had normal ionic calcium, necessary to confirm this entity according to the latest consensus, with the following characteristics: 50% had osteopenia, 16.7% had history of fractures and 50% had urological pathology. In addition, 50% of the patients who had been requested with SESTAMIBI parathyroid scintigraphy had compatible images with parathyroid adenoma. The HPPNC is detected with low frequency among patients with PTH requested for suspected osteoporosis or urolithiasis fundamentally.

PALABRAS CLAVE:

Hiperparatiroidismo, hiperparatiroidismo normocalcémico, PTH, determinación calcemia, base datos laboratorio.

INTRODUCCIÓN

Hiperparatiroidismo Primario

La hormona paratiroidea (PTH) es uno de los elementos fundamentales en la regulación homeostática del metabolismo fosfocálcico: actúa sobre la formación/resorción ósea y la reabsorción de fósforo y calcio a nivel renal con el fin de incrementar las concentraciones de calcio en suero. La secreción de PTH se encuentra regulada fundamentalmente por los niveles de calcio en sangre, de forma tal que, ante una disminución en las concentraciones de calcio, se induce un incremento en la secreción de PTH con el fin de regular los niveles sanguíneos (1).

Definimos el hiperparatiroidismo primario (HPP) como un trastorno endocrinológico común causado por la producción excesiva o inadecuada de PTH por parte de una o más glándulas paratiroides, caracterizado por niveles plasmáticos de PTH y calcio en rango elevado (1). Se trata de una patología que surge, en la mayoría de los casos, bajo el contexto de un adenoma paratiroideo o, en menor medida, de hiperplasia glandular.

Clásicamente, la mayoría de los pacientes con HPP tendían a desarrollar cuadros clínicos graves, con afectación a nivel óseo y/o renal: desmineralización ósea marcada, fracturas patológicas, osteítis fibrosa quística, nefrolitiasis recurrente, nefrocalcinosis o deterioro de la función renal, como repercusiones más importantes (1). Sin embargo, con la mejora progresiva en la disponibilidad de técnicas analíticas y la incorporación de la determinación de calcio total en el perfil básico analítico, tanto en el hospital como en los programas de prevención de salud laboral, la gran mayoría de los pacientes diagnosticados en la actualidad (en torno al 80%) son asintomáticos o presentan una clínica leve e inespecífica y, analíticamente, suelen presentar hipercalcemias leves o intermitentes. Son pocos los que, a día de hoy, manifiestan un cuadro clínico de gravedad compatible con la enfermedad clásica. Pese a esto, un cierto porcentaje de los individuos asintomáticos acabarán progresando y llegarán a desarrollar algunos de los síntomas clínicos típicos comentados anteriormente (1,2,3).

Con el incremento de las solicitudes de determinación de PTH han ido surgiendo casos fuera del prototipo analítico típico del HPP (PTH elevada con hipercalcemia) y son cada vez más el número de individuos que presentan cifras elevadas de PTH en el contexto de niveles de calcio en rango normal con una significación patológica incierta. Es por ello que en las últimas décadas ha comenzado a adquirir especial relevancia un nuevo fenotipo clínico: el hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPPNC).

Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico

El hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPPNC) es una variante del hiperparatiroidismo primario definido por concentraciones de PTH persistentemente elevadas con concentraciones plasmáticas de calcio total y calcio iónico normales, en ausencia de factores asociados a elevaciones secundarias de PTH (4). Aunque es una entidad que fue introducida inicialmente hace más de 50 años inicialmente fue objeto de bastante controversia debido a las dificultades que planteaba la medición de la PTH, y no fue hasta 2008 cuando aparece reconocida por primera vez de forma oficial en el

tercer Workshop internacional sobre el manejo del HPP asintomático (3,5). Aun así, y pese a haber sido estudiada previamente, los datos disponibles son limitados y requiere aún de mayor investigación, sobre todo en los aspectos asociados a su fisiopatología y progresión natural (2,6).

Los hallazgos analíticos con niveles de PTH elevados y concentraciones de calcio total y calcio iónico dentro del margen de normalidad han de sucederse de forma reiterada para el correcto diagnóstico de esta entidad, ya que en el HPP tradicional la hipercalcemia puede aparecer de forma intermitente. Pese a que no existe un consenso en relación con el periodo de tiempo durante el que estas alteraciones han de mantenerse para establecer el diagnóstico de HPPNC, según los criterios sugeridos en el cuarto Workshop internacional sobre el manejo de HPP asintomático, los niveles de PTH elevados por encima del rango normal deberían ser confirmados en al menos otras dos ocasiones en un periodo de 3 a 6 meses (6). En otros consensos se establece que el diagnóstico de HPPNC se puede realizar en base a concentraciones elevadas de PTH, confirmadas al menos en 2 ocasiones, en ausencia de hipercalcemia (tanto sérica como iónica) (3).

Se ha comprobado que entre un 4% y un 10% de los pacientes con HPP pueden presentar concentraciones de calcio total normal, pero con niveles elevados de calcio iónico y, por tanto, estos pacientes no deberían ser considerados como un HPPNC (6,7,8). En consecuencia, para el correcto diagnóstico de un HPPNC las concentraciones de calcio iónico han de ser también normales. No obstante, la determinación de calcio iónico puede plantear una serie de limitaciones que deberían tenerse en cuenta: disponibilidad reducida en ciertos hospitales y necesidad de manejo especial de la muestra, además de mayor coste y complejidad de la técnica (3).

Además de esto, tal y como se incluye dentro de la propia definición del HPPNC, es imprescindible la exclusión de factores que puedan estar asociados a una elevación secundaria o compensatoria de los niveles de PTH (3,6). El hiperparatiroidismo (HP) secundario es un estado reversible asociado a una producción en exceso de PTH que surge como una respuesta hormonal ante una disminución de la calcemia propiciada por causas diversas. Pese al intento compensatorio llevado a cabo por la PTH, el HP secundario, al estar inducido por factores que tienden a producir déficit de calcio, suele cursar con concentraciones de calcio en rango normal o bajo. Es por ello por lo que pueden tener una presentación analítica similar al HPPNC (9). Por tanto, un paso fundamental en el diagnóstico de un HPPNC es descartar causas asociadas a HP secundario:

- Déficit de vitamina D: es la causa más habitual de analíticas con PTH alta y calcio normal. La PTH ejerce una acción directa sobre el metabolismo de la vitamina D al estimular la 1- α -hidroxilasa y con ello la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25-hidroxivitamina D (metabolito activo de la vitamina D). Existe, a su vez, un mecanismo de retroalimentación inhibitoria de la vitamina D sobre la secreción de PTH, de tal manera que concentraciones altas de vitamina D inhiben la secreción por supresión en la transcripción del gen de la PTH. También está demostrado que concentraciones bajas de vitamina D se asocian a la aparición de HP secundario, probablemente

vinculado a la disminución de la absorción intestinal de calcio (1). Por otro lado, también existe la posibilidad de que se desarrolle un HPP asociado a déficit de vitamina D, en el que la hipercalcemia estaría enmascarada por las concentraciones bajas de la vitamina y, por tanto, analíticamente solo observaríamos niveles altos de PTH con calcio normal (con la corrección del déficit de vitamina D los niveles de calcio aumentarían, facilitando el diagnóstico) (10). Es por tanto imprescindible valorar las concentraciones sanguíneas de vitamina D ante una analítica compatible con HPPNC.

- Enfermedad renal crónica: Es también una causa habitual de HP secundario a hipocalcemia crónica asociada a la disminución de la síntesis renal de vitamina D activa (calcitriol) y la aparición de hiperfosforemia por disminución de la excreción de fosfato (9,10). Ya con niveles estimados de FG <60 ml/min se ha demostrado que la PTH comienza a elevarse (6), por lo que para el diagnóstico de HPPNC los niveles han de estar por encima de esta cifra.
- Fármacos asociados a incremento secundario de la PTH:
 - Tiazidas: son diuréticos que aumentan la reabsorción tubular renal de calcio y pueden causar hipercalcemias moderadas junto a elevaciones de la PTH (10). Aunque la asociación entre el uso de tiazidas y HPP no está completamente esclarecida, estos fármacos han sido considerados como una causa de agrandamiento de las glándulas paratiroides (11). Para el correcto diagnóstico del HPPNC ha de plantearse la retirada de las tiazidas, siempre que sea medicamente factible (6).
 - Diuréticos de Asa: incrementan las pérdidas renales de calcio por inhibición de su reabsorción en la rama ascendente, por lo que se vinculan al desarrollo de hipercalcemia con calcemias normales (10).
 - Bifosfonatos: al tener una potente acción inhibitoria sobre la resorción ósea, pueden inducir un descenso en la calcemia, sobre todo los de administración intravenosa (ya que alcanzan concentraciones altas con mayor rapidez). Con los bifosfonatos de administración oral la hipocalcemia es menor y menos marcada, llegando a aparecer semanas después del inicio del tratamiento. A modo compensatorio se produce un incremento en la secreción de PTH y, por tanto, pueden ser causa de una elevación moderada de la PTH con calcio en sangre conservado. Además, su efecto suele prolongarse durante periodos largos de tiempo (3,10,12).
 - Denosumab: siguen el mismo espectro que los bifosfonatos: produce un efecto antirresortivo intenso que promueve un incremento fisiológico de las concentraciones de PTH. Pueden aparecer, por tanto, elevaciones marcadas y transitorias de la PTH, que tienden a mantenerse elevadas durante 3 de los 6 meses del intervalo de

inyección. En el caso del Denosumab, los niveles de PTH deberían normalizarse pasados 7-9 meses tras la última administración del fármaco (3,6).

- Litio: el consumo prolongado de tratamientos con litio puede inducir un aumento de las concentraciones de PTH por una disminución en la sensibilidad de la glándula paratiroidea a los niveles de calcio circulantes por interferencias en la acción del receptor paratiroideo sensible al calcio, lo que conlleva en última instancia a una hiperplasia paratiroidea. Tras la retirada del medicamento, las concentraciones de PTH se normalizan en pocos meses (1,6).
- Hipercalciuria: definida como la eliminación de calcio en orina de más de 300 mg/día en el varón o 250 mg/día en la mujer. Se produce una elevación de PTH en relación con el incremento en las pérdidas renales de calcio (6).
- Síndromes malabsortivos: cuadros crónicos asociados a descensos en los niveles circulantes de calcio y déficit de vitamina D, tales como: enfermedad celiaca, enfermedad pancreática, insuficiencia biliar, cirugía bariátrica, fibrosis quística, (6,10).
- Otros: Ingesta de calcio disminuida, síndrome de hueso hambriento e hipomagnesemia (3).

Fisiopatología y clínica del hiperparatiroidismo primario normocalcémico

Aunque el mecanismo biológico subyacente no se conoce con exactitud, se ha podido evidenciar que la respuesta de la PTH a una sobrecarga oral de calcio en casos de HPPNC se encuentra mitigada, por lo que se considera que la función paratiroidea podría estar alterada en estos pacientes (6).

Pese a que el mecanismo fisiopatológico es incierto han ido surgiendo varias hipótesis, tales como la existencia de una posible resistencia del receptor de PTH a la acción renal y ósea de la hormona, reflejado por niveles disminuidos de calciuria y marcadores de remodelación ósea (2,13). Sin embargo, la corriente que más fuerza ha ido tomando, es la que considera esta entidad como un paso intermedio dentro del curso evolutivo del HPP clásico, en cuyo caso el proceso patológico iría evolucionando hacia el desarrollo de hipercalcemias y signos de pérdida de masa ósea y nefrolitiasis compatibles con la sintomatología típica del HPP (2). Según estas corrientes, el hiperparatiroidismo normocalcémico constituiría la primera fase de un proceso bifásico que, a posteriori, podría progresar hacia una segunda fase hipercalcémica (14). Estudios previos han demostrado como, de una cohorte inicial de 37 pacientes con HPPNC, un 40% desarrollaron signos de hiperparatiroidismo primario en un periodo de seguimiento de 3,1 años y un 19% de ellos llegaron a desarrollar hipercalcemia franca (15). De manera significativa, los casos que llegaron a desarrollar hipercalcemia tenían de forma basal concentraciones de calcio y calciuria significativamente más altas y concentraciones de 25-hidroxivitamina D menores que los que se mantuvieron normocalcémicos.

Parece estar claro entonces que un cierto porcentaje de estos pacientes irán desarrollando hipercalcemias de forma progresiva. Sin embargo, esta evolución no parece ser uniforme y la mayoría de los casos se mantendrán con niveles de calcio en rango normal durante largos periodos de tiempo (2). No existe un sistema de predicción fiable sobre la progresión a la hipercalcemia (3). Por este motivo, es recomendable que, tras un correcto diagnóstico del HPPNC se realicen mediciones seriadas del calcio sérico ante la posibilidad de desarrollo de hipercalcemia (6). Es importante destacar también, que la ausencia de hipercalcemia no implica que los pacientes estén asintomáticos: un porcentaje significativo pueden desarrollar sintomatología similar a la de la forma hipercalcémica (3).

Clínicamente, el HPPNC parece tener un espectro altamente variable y heterogéneo de manifestaciones que pueden ir desde la ausencia total de rasgos típicos del HPP hasta el desarrollo de complicaciones específicas (2,3). Estudios previos comparativos han demostrado la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las manifestaciones clínicas y densitométricas de pacientes con HPPNC con respecto a otros con HPP hipercalcémico. De hecho, el hiperparatiroidismo primario normocalcémico se ha asociado a una elevada prevalencia de nefrolitiasis (36%), osteoporosis (25%) y fracturas por fragilidad (12%) (2,15). Algunos pacientes asintomáticos también presentan síntomas neuropsiquiátricos y de deterioro cognitivo, aunque muchos son inespecíficos y habituales en personas sin HPP (1). Por tanto, pese a que el HPPNC puede ser entendido como un estadio inicial en el desarrollo del HPP clásico hipercalcémico, no ha de ser considerado como una entidad asintomática.

También parece existir una asociación entre los niveles elevados de PTH y hallazgos de incidentalomas paratiroideos (identificados durante la realización de ecografías de tiroides). En torno a un tercio de los pacientes con incidentalomas de diagnóstico reciente, tienen niveles de PTH elevados con concentraciones de calcio sérico dentro del margen de la normalidad (16). Se ha evidenciado, además, que los pacientes con HPPNC tienden a presentar concentraciones menores de PTH e 1,25-hidroxivitamina D y adenomas de un tamaño menor con respecto a los casos de HPP hipercalcémico, aunque el índice de detección de adenomas en sujetos intervenidos es similar entre ambos fenotipos (92% en HPPNC y 100% en HPP con hipercalcemia) (3,13).

A nivel general, es un trastorno en diagnóstico creciente, en mayoría de los casos representan un hallazgo casual detectado en sujetos asintomáticos estudiados por osteoporosis y otras alteraciones del metabolismo óseo o episodios de nefrolitiasis (4,3). Cada vez son más habituales los casos de pacientes que, en contexto de una evaluación por osteoporosis, revelan niveles elevados de PTH con concentraciones de calcio normales. Aun así, pese a que su detección está en aumento, la información disponible sobre esta entidad es aún limitada y se desconoce cuál podría ser su prevalencia exacta. Los datos epidemiológicos disponibles son, además, difíciles de valorar debido a la reducida cantidad de estudios que se han llevado a cabo sobre población general y la inconsistencia en tanto a los criterios de identificación y exclusión (5). En un estudio de base poblacional en el que se evaluaron dos cohortes aisladas, una de 2364 hombres mayores de 65 años y otra de 3450 hombres y mujeres con edades entre los 18 y 65 años, se demostró una prevalencia de HPPNC de 0,4% y 3,1% respectivamente (17). Otro estudio llevado a cabo sobre una población en el sur de Italia en el que participaron 1046

individuos entre los 18 y los 89 años demostró una prevalencia del 0.44% (18). Sin embargo, ninguno de estos dos estudios tuvo en consideración los niveles de calcio iónico, por lo que estas cifras pueden estar sobreestimadas (5).

No existen guías instauradas para el manejo de los pacientes con HPPNC y queda aún por establecer una estrategia óptima para control y seguimiento de estos pacientes (2,5). Sin embargo, algunas de las recomendaciones recogidas en el cuarto Workshop internacional sobre el manejo de HPP asintomático (19) son:

- Recomendación de cirugía en aquellos pacientes que presenten o desarrollen complicaciones de HPP como osteoporosis, fracturas por fragilidad o litiasis, pese a que la normocalcemia persista.
- Monitorización de los pacientes sin complicaciones en el momento del diagnóstico con evaluación clínica y control analítico anual de los niveles de PTH y calcio total/ionizado, ante una posible progresión del cuadro clínico. La densidad ósea debe ser valorada por densitometría cada 1-2 años.
- Los pacientes que desarrollen hipercalcemia podrán ser manejados en función de las guías para HPP leve asintomático.

El HPPNC es, por tanto, una entidad aún poco definida que requiere de más estudio para lograr su caracterización completa. Pese a estar cuestionada por algunos expertos, el diagnóstico creciente de nuevos casos como consecuencia de determinaciones de PTH en el contexto de otras patologías (fundamentalmente osteoporosis) evidencia la necesidad de mayor investigación para lograr avances en aspectos tales como las tasas de incidencia y prevalencia y los índices de progresión y repercusión clínica.

OBJETIVOS

- Seleccionar a los pacientes candidatos a presentar un HPPNC a partir de las determinaciones de PTH solicitadas en las áreas 1 y 2 de Cantabria durante 1 año.
- Localizar la especialidad de procedencia de la solicitud de la PTH y el motivo de su determinación.
- Seleccionar a los pacientes que cumplen criterios de HPPNC en base a calcio total corregido en la determinación analítica y los motivos de exclusión de los pacientes que no cumplen criterios de HPPNC.
- Identificar definitivamente a los pacientes con HPPNC en base a calcio total corregido tras la revisión de otras analíticas para confirmar el diagnóstico y describir los motivos de exclusión de los pacientes en los que no se confirma.
- Caracterizar clínica y analíticamente a los pacientes con HPPNC en base a calcio total corregido en lo relativo al metabolismo calcio-fósforo y variables clínicas de interés típicas del HPP.
- Identificar finalmente a los pacientes con HPPNC en base a calcio iónico y comparar sus características clínicas y analíticas con los pacientes con HPP hipercalcémico a expensas de calcio iónico, pero con calcio total corregido normal.
- Reevaluar el diagnóstico de pacientes previamente categorizados como HPPNC según los últimos consensos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo realizado sobre una base de datos obtenida del gestor del laboratorio de bioquímica del HUMV correspondiente al total de PTHs solicitadas desde el 1 de enero al 31 de diciembre del año 2018 (población de las áreas I y II de salud de la Comunidad de Cantabria). La base de datos inicial incluía los valores de PTH intacta, calcio total corregido por albúmina, calcio iónico normalizado, filtrado glomerular, creatinina plasmática y 25-hidroxivitamina D, siempre y cuando se hubiesen solicitado.

Criterios de selección

Para el diagnóstico de HPPNC se utilizaron los criterios establecidos en el cuarto Workshop internacional sobre el manejo de HPP asintomático (6): concentraciones plasmáticas elevadas de PTH con niveles normales de calcio total corregido e iónico, en ausencia de cualquier causa de hiperparatiroidismo secundario.

Establecer un punto de corte para la determinación de la elevación de PTH resulta conflictivo, puesto que puede variar en función del método utilizado para la medición de la hormona. La PTH circula en sangre de forma intacta, aunque también circulan fragmentos amino y carboxiterminales que producen reactividad cruzada distinta en los diferentes ensayos, lo que dificulta la labor de establecer un valor universal de referencia de normalidad. Plantear el rango de normalidad de PTH en ≤ 45 pg/ml, pese a ser el de referencia establecido por la empresa comercial del analizador utilizado en este laboratorio, podría suponer un riesgo de sobreestimación de HPPNC. Por dicho motivo, y para asegurar la selección de casos inequívocos o más claros, se establece el punto de corte en >65 pg/ml, rango más utilizado de manera generalizada en diferentes laboratorios y de referencia en la mayoría de los estudios realizados con respecto a la entidad.

Pese a que el calcio iónico se incluye en la definición inicial del HPPNC según los criterios seleccionados, al tratarse de un parámetro no evaluado de forma sistemática y, por tanto, no estar disponible en la mayoría de los registros, se realizó una selección inicial en base, únicamente, a los valores de calcio total corregido por albúmina. Se descartaron así todos los registros con niveles de calcio total fuera del rango normal establecido por el laboratorio.

Como causas de HPP secundarios fueron descartados aquellos registros con:

- Déficit de 25-hidroxivitamina D (<20 ng/ml): La determinación de 25-hidroxivimamina D es considerada como el mejor marcador del estado de suficiencia de la vitamina D aunque cuestiones metodológicas limitan la comparación entre los diferentes métodos de medida y el establecimiento de puntos de corte para definir la hipovitaminosis D. El grupo de la Endocrine Society propone que la deficiencia de vitamina D corresponde a concentraciones de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/L), la insuficiencia a concentraciones de 20 a 29,9 ng/ml (52-72 nmol/L) y la suficiencia a concentraciones superiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) (20), mientras que el comité

del Institute of Medicine (IOM), considera un valor inferior a 20 ng/ml (50 nmol/L) como un indicador de deficiencia de la vitamina D (21). Las principales discrepancias entre el IOM y la Endocrine Society se refieren al punto de corte de salud general. Las recomendaciones de la IOM son para garantizar la salud del esqueleto y sugiere que no hay nivel de evidencia suficiente para hacer recomendaciones de los posibles beneficios no esqueléticos, mientras que la Endocrine Society considera que niveles séricos de 25-hidroxivitamina D superiores a 30 ng/ml proporcionan mayores beneficios para la salud en general comparados con los valores de 20 ng/ml (20,22). Por tanto, no existe un punto de corte aceptado por todos los expertos para definir la deficiencia de vitamina D. En nuestro caso, teniendo en cuenta que los criterios seleccionados establecen el nivel mínimo de 25-hidroxivitamina D en 20 ng/ml y considerando también los valores establecidos en otros estudios similares, se descartan únicamente aquellos pacientes con concentraciones de 25-hidroxivitamina D <20 ng/ml.

- Insuficiencia renal (filtrado glomerular (FG) <60 ml/min): diversos estudios han demostrado que la PTH comienza a ascender con niveles de FG por debajo de 60 ml/min (6). Por este motivo en este estudio se establece el rango de FG aceptable en ≥ 60 ml/min, de acuerdo con los criterios seleccionados.
- Uso de fármacos que pueden afectar a los niveles de calcio y/o PTH: Tiazidas, diuréticos de asa, litio, bifosfonatos y Denosumab. En cuanto a los pacientes con tratamiento antirresortivo, se rechazaron aquellos con analíticas realizadas en un periodo inferior a 6 meses desde el último inyectable de Denosumab o dosis oral de bifosfonatos y menos de 1 año desde el último inyectable de bifosfonatos.
- Trastornos malabsortivos: celiacía, insuficiencia pancreática y biliar. También fueron descartados aquellos pacientes con antecedentes de cirugía bariátrica, EII y cirugías gastrointestinales no bariátricas (tales como gastrectomías o resecciones de asas).
- Hiper calciuria: definida por cifras de calcio en orina ≥ 250 mg/día en mujeres y ≥ 300 mg/día en hombres, tanto en el mismo registro analítico como casos de hiper calciuria como anomalía renal primaria previamente diagnosticada.

Además, se rechazaron también aquellos pacientes con HPP previamente operado, HP en tratamiento con calcimiméticos, pseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo en contexto de MEN-1 o 2. Fueron también descartados aquellos pacientes con antecedentes de trasplante (tanto renal como hepático) y malignidad activa en el momento de realización de la analítica.

De este modo, se llevó a cabo una selección inicial de pacientes en función de los valores analíticos de PTH intacta, calcio total corregido, FG y 25-hidroxivitamina D, siguiendo los criterios diagnósticos de HPPNC seleccionados. Se descartaron también aquellos registros con falta de datos para alguno de los valores analíticos requeridos y aquellos con valores no considerables (rechazo de solicitud, falta de muestra...).

En consecuencia se llegó a la selección de un total de 350 pacientes cuyos historiales clínicos fueron individualmente revisados.

Variables clínicas y analíticas documentadas

Para el cumplimiento de los objetivos planteados en este estudio se llevó a cabo una revisión sistemática retrospectiva de la información clínica de cada uno de los 350 pacientes seleccionados en base a los datos recogidos en el visor de historias clínicas del HUMV. Se recogieron las siguientes variables de todos los pacientes seleccionados:

- Datos Demográficos:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Fallecimiento.
- Datos de la Solicitud:
 - Servicio de procedencia.
 - Motivo de solicitud.
- Datos Analíticos: además de los datos recopilados en la base de datos inicial también se recogieron:
 - Fósforo (en la misma analítica)
 - Calcio en orina de 24 horas (en la misma analítica).
 - Hipercalcemias previas (en base al resto de analíticas).
 - Déficits de 25-hidroxivitamina D previos (en base al resto de analíticas).
 - Confirmación analítica (presencia de otro registro analítico compatible con HPPNC) y clasificación en grupos confirmatorios en función del resto de analíticas.
- Datos clínicos:
 - Hipercalciuria previamente documentada.
 - Tratamiento con tiazidas, diuréticos de asa, bifosfonatos, denosumab y/o litio (en el momento de realización de la analítica o en un periodo cercano en el caso de los fármacos antirresortivos).
 - Suplementación con vitamina D.
 - HPP previamente operado.
 - HP en tratamiento con calcimiméticos.
 - Trastorno malabsortivo y tipo.
 - Malignidad activa y tipo.
 - Trasplante y tipo.
 - Tiroidectomía previa.
 - Diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo.
 - Diagnóstico de MEN 1 o 2.
 - Osteoporosis (según densitometría).

- Fracturas y localización (vertebral, cadera, antebrazo y/u otras localizaciones).
 - Patología urológica y tipo.
 - Hipertensión arterial.
 - Disfunción cognitiva y tipo.
 - Diagnóstico previo de hiperparatiroidismo normocalcémico, año de diagnóstico e intención terapéutica.
- Pruebas complementarias:
 - Densitometría y valores de T-score lumbar total, cuello femoral y tercio distal radial.
 - Ecografía tiroidea y hallazgos.
 - Gammagrafía con SESTAMIBI y hallazgos.

En función de los resultados obtenidos se llevó a cabo la selección de casos compatibles con HPPNC y su posterior categorización clínica.

Metodología de las variables analíticas registradas

Las determinaciones de Creatinina (técnica enzimática IFCC-IDMS estandarizada), Calcio (espectrometría automatizada con la técnica del Arsenazo III), Fósforo, Albúmina (reacción espectrofotométrica con Verde de bromocresol BCG) fueron determinadas de manera automatizada en un ADVIA 2400 Chemistry System de Siemens (Siemens Medical Solutions Diagnostics. Los Angeles, CA USA) usando los reactivos suministrados por Siemens. La corrección de los niveles de calcio en relación a la albúmina se llevó a cabo a través de la siguiente ecuación: calcio total corregido por albúmina = calcio total + 0,8 x (4-albúmina). A su vez, el FG fue calculado usando la fórmula CKD-EPI (dependiente de la creatinina, edad, sexo y raza). Valores de referencia del laboratorio: Albúmina (3,2-4,8 g/dl), Calcio (8,1-10,4 mg/dl), Calcio total corregido por albúmina (8,1-10,4 mg/dl), Creatinina (0,55-1,02 mg/dl), Fósforo (2,4-5,1 mg/dl),

La determinación de Calcio iónico se llevó a cabo mediante técnica de electrodo selectivo en analizador ABL80-flex de Radiometer (Radiometer Copenhagen). Además de la determinación se obtiene el valor normalizado para un pH de 7,40 en base a la siguiente ecuación: $cCa^{2+}(7,4) = cCa^{2+} \times 10^{-0,24(7,4-pH)}$. Valores de referencia del laboratorio: calcio iónico normalizado (1,16-1,30 mmol/l).

La determinación de los niveles de PTH se realizó mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en Auxois, France). Sensibilidad: 5 pg/ml. Especificidad: El ensayo utiliza 2 anticuerpos monoclonales específicos: uno contra el fragmento 39-84 y otro contra el fragmento aminoterminal 1-34. Este ensayo reconoce la PTH intacta 1-84 (100%), pero tiene reacción cruzada con el fragmento 7-84 de reciente identificación y de significado clínico desconocido. La reproductibilidad intraensayo fue 2,6 y la reproductibilidad interensayo fue 5,8%.

Los niveles de 25-hidroxivitamina D séricos se midieron en el analizador automatizado LIAISON XL (Diasorin®) mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA),

siguiendo las instrucciones del fabricante. La metodología utilizada se encuentra estandarizada frente al material de referencia estándar certificado SRM 972a (NIST Institute) y el laboratorio de Bioquímica del HUMV participa en el programa de control externo de calidad DEQAS y posee el sello de calidad de dicha entidad.

El laboratorio tiene los certificados de calidad que aseguran su idoneidad para la asistencia clínica (ver anexos).

Los valores de T-score de columna lumbar, cuello femoral y radio obtenidos por absorciometría de rayos X de energía dual fueron recopilados del historial clínico en aquellos casos en los que estaban disponibles.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics versión 19.0 para Windows.

Para poder hacer el análisis estadístico se estableció en 100 el valor de FG de aquellos pacientes con >90 ml/min, cifra estimada teniendo en consideración que la mayoría de los pacientes evaluados superaban los 60 años.

El test de Kolmogorov-Smirnov fue utilizado para la evaluación de la distribución de las variables cuantitativas en el grupo de pacientes seleccionados como HPPNC.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y desviación estándar en aquellas con distribución normal y mediante la mediana y rango intercuartílico o total en aquellas con distribución no normal. Las variables categóricas, por su parte, se expresaron en número de casos y porcentajes.

Para el análisis comparativo, al tratarse de un grupo muestral de tamaño reducido ($n=10$), se optó por el uso de pruebas no paramétricas. En concreto se utilizó el test de Mann-Whitney para comprobar diferencias entre dos grupos en cuanto a variables cuantitativas y el test de Fisher, o la razón de verosimilitud en el caso de tablas de contingencia mayores de 2×2 , para comprobar diferencias entre variables categóricas. En ambos casos se consideró una relación estadísticamente significativa aquella con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Selección inicial de pacientes

Partiendo de una base de datos inicial compuesta por 13.201 registros obtenidos del gestor del Laboratorio de Bioquímica del HUMV correspondientes al total de analíticas con PTH solicitadas a lo largo del año 2018 en las áreas I y II de salud de la Comunidad de Cantabria, se llevó a cabo una selección de aquellos registros analíticos compatibles con HPPNC según los criterios diagnósticos previamente acordados (figura 1).

Para ello, se seleccionaron en un primer momento aquellos registros con PTH elevada según el rango establecido (>65 pg/ml), de forma tal que, 4.746 cumplían esta condición y los 8.455 restantes fueron descartados: 8.128 por valores de PTH en rango normal o bajo y 327 por falta de datos para su valoración (rechazo de solicitud, muestra insuficiente o falta de muestra).

De los 4.746 registros que cumplían con el criterio inicial, se efectuó una segunda selección en función de los valores de calcio total corregidos por albúmina, descartando aquellos registros con valores fuera del rango de normalidad del laboratorio (8.1-10.4 mg/dl). De esta forma, un total de 3.087 registros fueron seleccionados frente a 1.659 que fueron rechazados: 272 por valores de calcio fuera de rango y 1.387 por no disponer de calcio total en esa misma analítica.

Posteriormente, los 3.087 registros seleccionados (PTH elevada con calcio normal) fueron cribados en función de los valores de 25-hidroxivitamina D, rechazando aquellos cuyos niveles fuesen compatibles con un déficit vitamínico (<20 ng/ml). De esta manera 1.912 registros fueron rechazados: 1.510 por valores compatibles con déficit de vitamina D, 268 por no disponer de valor para el metabolito y 134 por rechazo de la solicitud. La cifra de registros seleccionados quedó reducida entonces a 1.175.

Como último paso se llevó a cabo una selección de los registros en función de las cifras de FG, descartando aquellos con valores <60 ml/min. De este modo, 760 fueron descartados por bajas cifras de filtrado y 29 por no disponer de valor en dicha analítica.

Al final de este proceso inicial de selección, 386 registros analíticos resultaron ser compatibles con un HPPNC (en base a PTH intacta, calcio total corregido por albúmina, 25-hidroxivitamina D y FG). Sin embargo, como se comentó inicialmente, partíamos de una base de registros analíticos y no de pacientes, por lo que varios de esos registros se correspondían con analíticas realizadas a un mismo paciente a lo largo de 2018. Es por ello por lo que se efectuó una última revisión de los registros seleccionados, eliminando un total de 36 “registros repetidos”.

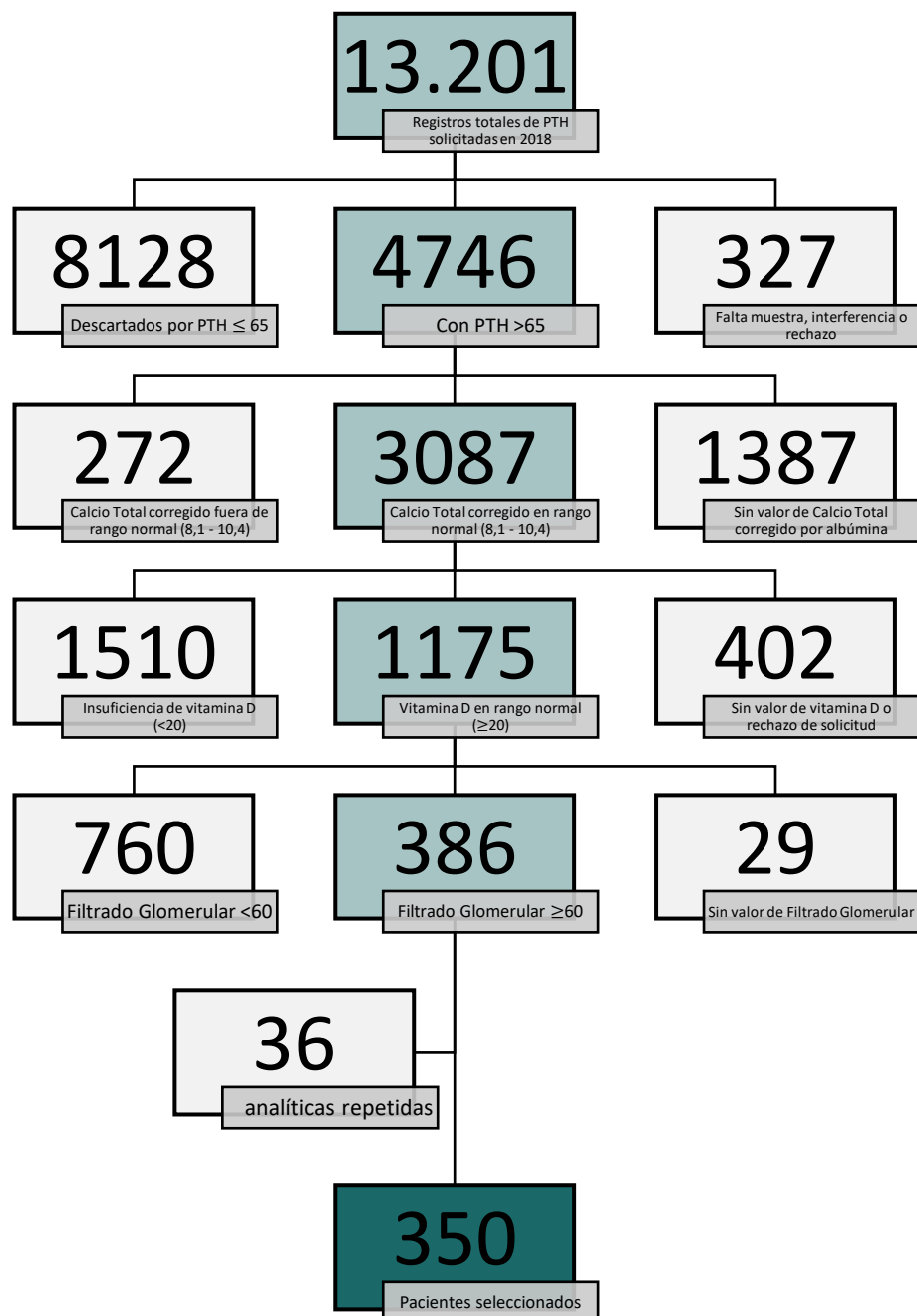
Un aspecto a tener en cuenta es que tan solo 1.040 de los 13.201 registros iniciales y 71 de los 386 registros seleccionados disponían de valores de concentración de calcio iónico. En consecuencia, basándonos en la baja disponibilidad del calcio iónico en la mayoría de los registros, únicamente se tuvo en consideración la concentración de calcio total corregido por albúmina durante esta fase inicial de selección de casos. Hay que tener en cuenta que la normalidad en la concentración de calcio iónico es uno de los

criterios establecidos para el correcto diagnóstico de HPPNC (6) por lo que se corre el riesgo de sobreestimación inicial de casos al tener solo en cuenta el calcio total.

En el total de la base de 13.201 registros analíticos se encontraron 26 con calcio iónico normalizado en rango normal y resto de analítica compatible con HPPNC (PTH elevada, 25-hidroxivitamina D conservada y $FG \geq 60$ ml/min), todos ellos con calcio total normal e incluidos dentro de los 350 pacientes evaluados en este estudio.

De esta manera, tras el cribado inicial obtuvimos una base de datos con un total de 350 pacientes individuales con analíticas compatibles con HPPNC, cuyo historial clínico fue posteriormente revisado. Un resumen esquemático del proceso inicial de cribado puede observarse en la Figura 1.

Figura 1. Esquema de la selección inicial de pacientes



Estudio descriptivo del total de pacientes seleccionados

El historial de cada uno de los 350 pacientes seleccionados fue individualmente revisado para la recogida de datos clínicos en función a las variables previamente establecidas.

Dos de los datos registrados fueron el servicio de procedencia y el motivo de solicitud de la analítica por la que habían sido incluidos en la selección (tabla 1). Endocrinología (28,3%) y Medicina Interna (MI) (27,7%) eran los servicios de donde procedían la mayor parte de las analíticas seleccionadas, seguidos de Nefrología (15,1%), Reumatología (10,0%) y diversos centros de Atención Primaria (8,0%). Además, el motivo principal por el que se habían solicitado el mayor porcentaje de estas analíticas era el estudio/seguimiento de osteoporosis o patología mineral ósea (32,6%). En menor proporción, un notable número de estas analíticas habían sido solicitadas para el estudio o control de HP (21,4%). Resulta relevante también el número de analíticas con PTH que se habían solicitado en el contexto de seguimiento por procesos de cirugía bariátrica (12,6%) y trasplante renal (12,3%). Otro dato destacable de entre los que fueron estudiados es que 262 de los 350 pacientes (74,9%) estaban en suplementación con vitamina D en el momento en el que se llevó a cabo la analítica.

Tabla 1. Servicio de procedencia y motivo de solicitud del total de casos

GRUPO TOTAL (n=350)			
SERVICIO DE PROCEDENCIA		MOTIVO DE SOLICITUD	
Endocrinología	99 (28,3%)	Estudio/seguimiento de osteoporosis o patología mineral ósea	114 (32,6%)
Medicina Interna	97 (27,7%)	Estudio/seguimiento de hiperparatiroidismo	75 (21,4%)
Nefrología	53 (15,1%)	Seguimiento nutricional tras cirugía bariátrica	44 (12,6%)
Reumatología	35 (10,0%)	Seguimiento tras trasplante renal	43 (12,3%)
Centros de Atención Primaria	28 (8,0%)	Seguimiento de patología reumática	13 (3,7%)
Digestivo	18 (5,1%)	Estudio de niveles de vitamina D o seguimiento de hipovitaminosis	10 (2,9%)
Geriatría	3 (0,9%)		
Enfermedades Infecciosas	3 (0,9%)		
Prevención de Riesgos Laborales	3 (0,9%)	Estudio o seguimiento de hepatopatía	10 (2,9%)
Hospitalización a domicilio	2 (0,6)	Seguimiento ERC o nefropatía	8 (2,3%)
Neumología	1 (0,3%)	Estudio prequirúrgico	4 (1,1%)
Neonatología	1 (0,3%)	HTA esencial	3 (0,9%)
Preoperatorio	1 (0,3%)	Seguimiento tras trasplante hepático	3 (0,9%)
Rehabilitación	1 (0,3%)	Estudio clínico	2 (0,6%)
Traumatología	1 (0,3%)	Pseudohipoparatiroidismo	2 (0,6%)

U. Trastornos del sueño	1 (0,3%)	Pancreatitis Crónica	2 (0,6%)
Hospital de Sierrallana	1 (0,3%)	Osteomielitis	1 (0,3%)
Desconocido	2 (0,6%)	Desconocido	16 (4,6%)

Datos expresados en número de casos y porcentaje en relación al total de pacientes (n=350)

En base a los criterios diagnósticos de HPPNC previamente acordados, todos los pacientes con algún factor asociado a elevaciones secundarias de PTH fueron descartados. Además de esto, se optó por excluir también a aquellos pacientes con HPP previamente operado, HP en tratamiento con calcimiméticos, proceso tumoral activo y aquellos individuos previamente diagnosticados con pseudohipoparatiroidismo o MEN-1. De esta forma, tal y como se muestra en la tabla 2, 273 pacientes (78,0%) fueron descartados por alguno de los motivos previamente citados. Cabría destacar también que 3 pacientes de los seleccionados inicialmente (0,9%) no pudieron ser estudiados en profundidad por acceso restringido a su historial clínico y, por lo tanto, no fueron incluidos en el grupo de pacientes considerados como HPPNC.

Tabla 2. Selección de pacientes en base a factores de exclusión

GRUPO TOTAL (n=350)		
FACTORES DE EXCLUSIÓN	Si	273 (78,0%)
	No	74 (21,1%)
	Acceso restringido	3 (0,9%)

Datos expresados en número de casos y porcentaje en relación al total de pacientes (n=350)

La tabla 3 muestra los motivos de rechazo de los 273 pacientes descartados según lo expuesto anteriormente. De esta forma, 181 de estos pacientes (66,3%) consumían algún fármaco asociado a HP secundario en el momento de realización de la analítica, siendo esta la causa más habitual de rechazo. También se detectó un considerable porcentaje de pacientes con procesos malabsortivos (26,4%) y trasplantes (17,3%). Se hallaron también 2 pacientes con pseudohipoparatiroidismo (0,7%) y otros 2 diagnosticados con MEN-1 (0,7%) con analíticas compatibles con HPPNC.

Tabla 3. Descripción del motivo de rechazo de los pacientes no seleccionados

PACIENTES NO SELECCIONADOS (n=273)		
MOTIVO DE RECHAZO		
Fármacos asociados a elevación secundaria de PTH		181 (66,3%)
	Tiazidas	52 (28,7%)
	Diuréticos de Asa	56 (30,9%)
	Bifosfonatos	63 (34,8%)
	Denosumab	67 (37,0%)
	Litio	0
Procesos malabsortivos		72 (26,4%)
	Cirugía bariátrica	49 (68,0%)
	EII	7 (9,7%)

	Insuficiencia Pancreática	4 (5,5%)
	CBP	2 (2,7%)
	Celiaquía	1 (1,3%)
	Cirugía gastrointestinal no bariátrica	9 (12,5%)
Trasplante		47 (17,3%)
	Riñón	39 (82,9%)
	Riñón y páncreas	4 (8,5%)
	Hígado	4 (8,5%)
Malignidad activa		10 (3,7%)
	Cáncer de pulmón	2 (20,0%)
	Cáncer de colon	2 (20,0%)
	Cáncer de próstata	2 (20,0%)
	Cáncer de mama	1 (10,0%)
	Cáncer de útero	1 (10,0%)
	Riñón	1 (10,0%)
	LLC	1 (10,0%)
Hipercalcemia		17 (6,2%)
	En la misma analítica	11 (64,7%)
	Previamente documentada	6 (35,2%)
Hiperparatiroidismo primario previamente operado		17 (6,2%)
Hiperparatiroidismo en tratamiento con calcimiméticos		7 (2,6%)
Pseudohipoparatiroidismo		2 (0,7%)
MEN-1		2 (0,7%)

Datos expresados en número de casos y porcentaje. Los porcentajes de los grupos principales están expresados con respecto al total (n=273). Los porcentajes de los subgrupos están expresados con respecto al grupo principal. PTH: hormona paratiroidea; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CBP: colangitis biliar primaria; LLC: leucemia linfática crónica.

Clasificación según perfil analítico

Una vez excluidos aquellos pacientes portadores de algún factor que pudiera llegar a justificar la alteración en las concentraciones de PTH, se pudo establecer un grupo de 74 pacientes aparentemente compatibles con HPPNC en base a su definición clínica: elevaciones en la concentración de PTH con calcio total normal, en ausencia de causas de HP secundario (aunque por ahora no se hayan tenido en cuenta las concentraciones de calcio iónico).

Como se ha comentado previamente en la introducción de este estudio, para establecer el diagnóstico de HPPNC los hallazgos analíticos de PTH elevada con calcio normal deben repetirse en otras analíticas y mantenerse durante un cierto periodo de tiempo (6). No existe, sin embargo, un consenso en cuanto al tiempo de muestreo requerido (aunque en base a los criterios seleccionados para este estudio, se recomienda su confirmación en, al menos, otras dos ocasiones en un periodo de 3-6 meses). En nuestro caso, al tratarse de un estudio meramente descriptivo, las posibilidades a la hora de establecer

una confirmación analítica se limitaban al resto de analíticas con PTH que estuviesen disponibles para cada uno de los pacientes.

En base a esto, se optó por la clasificación de los pacientes en diversos grupos en función del resto de analíticas con PTH de las que disponían. Se establecieron así siete cohortes de pacientes en función de sus perfiles analíticos:

1. Pacientes con niveles de PTH elevados (>65 pg/ml) de forma reiterada y concentraciones de 25-hidroxivitamina D y calcio total conservadas.
2. Pacientes con niveles previos de PTH moderadamente elevados (46-65 pg/ml) y concentraciones de 25-hidroxivitamina D y calcio total conservadas.
3. Pacientes con niveles previos de PTH en rango normal (≤ 45 pg/ml) y concentraciones de 25-hidroxivitamina D y calcio total conservadas.
4. Pacientes con otros registros con niveles elevados de PTH, pero sin datos previos de 25-hidroxivitamina D.
5. Pacientes con analíticas con PTH elevada, pero con déficit de 25-Hidroxivitamina D (<20 ng/ml) mantenido hasta la analítica previa.
6. Pacientes con analíticas con PTH elevada, pero con hipercalcemias (Calcio total corregido $>10,4$ mg/dl) mantenidas de forma reiterada.
7. Pacientes con una única analítica con registro de PTH.

De este modo, los 74 pacientes seleccionados fueron agrupados según este método, tal y como se muestra en la figura 2 y tabla 4.

Figura 2. Clasificación de los pacientes en base a sus perfiles analíticos

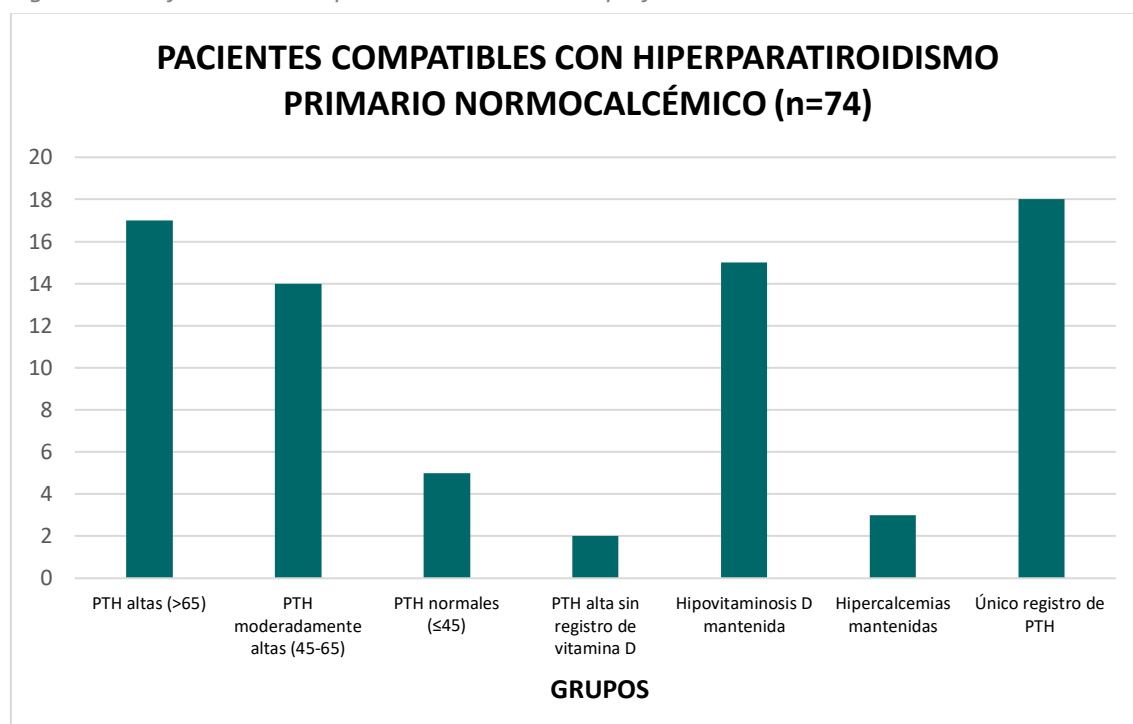


Tabla 4. Clasificación de los pacientes en base a sus perfiles analíticos

PACIENTES COMPATIBLES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO (n=74)	
GRUPOS	
Niveles de PTH elevados (>65 pg/ml) de forma reiterada	17 (23,0%)
Niveles de PTH moderadamente elevados (46-65 pg/ml) de forma reiterada	14 (18,9%)
Niveles previos de PTH en rango normal (≤ 45 pg/ml)	5 (6,8%)
Otros registros de PTH con niveles elevados, pero sin datos previos de 25-hidroxivitamina D	2 (2,7%)
Déficit de 25-Hidroxivitamina D (<20 ng/ml) mantenido hasta analítica previa	15 (20,3%)
Hipercalcemias (calcio total corregido >10,4 mg/dl) mantenidas de forma reiterada	3 (4,1%)
Única analítica con registro de PTH	18 (24,3%)

Datos expresados en número de casos y porcentaje en relación al total (n=74). PTH: hormona paratiroidea

Teniendo en cuenta la necesidad de una confirmación analítica para el diagnóstico de HPPNC y considerando que el rango de normalidad de PTH en nuestro laboratorio está establecido en ≤ 45 pg/ml, se decidió seleccionar únicamente a los grupos que en analíticas previas mostraban niveles de PTH elevados (n=17) y moderadamente elevadas (n=14) de forma reiterada y con niveles de 25-hidroxivitamina D y calcio total conservados como HPPNC confirmado, descartando al resto de pacientes.

Descripción clínica y analítica de los pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico confirmado en base a calcio total corregido

Se exponen a continuación las características clínicas y analíticas de los 31 pacientes que, tras el proceso de selección, fueron identificados como HPPNC confirmado en base a las concentraciones de calcio total corregido (tabla 5).

Se trata de un grupo conformado mayoritariamente por mujeres (71,0%) con una media de edad de 65,45 ($\pm 13,24$) años que se encontraban en seguimiento, fundamentalmente, por endocrinología y MI. Las analíticas se habían solicitado, en la mayoría de los casos, para estudio o seguimiento por osteoporosis o hiperparatiroidismo. Revisando la historia clínica de estos pacientes, en la mayoría de los casos (16, 61,6%) el hallazgo inicial de PTH elevada había surgido en el contexto de una valoración de la densidad mineral ósea por estudio o seguimiento de osteoporosis.

A nivel clínico, 5 de estos pacientes (16,1%) habían sido diagnosticados con osteoporosis (3 por osteoporosis densitométrica y 2 por osteoporosis definida por fractura) y 15 (48,4%) tenían densitometrías compatibles con osteopenia, aunque 9 (29,0%) de ellos no habían sido valorados densitométricamente. Las cifras medias de T-score rondaban los -1,57 a nivel lumbar, -1,27 a nivel de cuello femoral y -1,65 en radio. Además, 8 pacientes (25,8%) habían sufrido fracturas, 4 de ellos con fracturas categorizadas como patológicas a nivel vertebral (4) y humeral (1) y las restantes de aparente origen traumático a nivel de muñeca, costilla, pelvis y falanges.

Por otro lado, 7 pacientes (22,6%) tenían antecedentes de patología urológica, el 57,1% por episodios de litiasis y un 14,2% por arenilla evidenciada ecográficamente. Asimismo, un porcentaje considerable, 45,2%, eran hipertensos y estaban en tratamiento.

Un 41,9% había sufrido una hipovitaminosis D previamente en algún momento de su historia y un 80,6% estaba recibiendo suplementación con vitamina D.

En tanto a pruebas complementarias, de los 6 pacientes a los que se les realizó ecográfica ninguno evidenció adenoma paratiroideo, sin embargo, de los 6 pacientes a los que se les realizó gammagrafía con SESTAMIBI, en un 50% se encontró una imagen sugestiva de adenoma.

Tabla 5. Caracterización de los pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico en base a calcio total corregido por albúmina

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO CONFIRMADO (n=31)		
DATOS CLÍNICOS Y DESCRIPTIVOS		
Sexo	Masculino	9 (29,0%)
	Femenino	22 (71,0%)
Edad (años)		65,45 ± 13,24
Servicio de procedencia	Endocrinología	11 (35,5%)
	Medicina Interna	9 (29,0%)
	Reumatología	8 (25,8%)
	Centro de Salud	1 (3,2%)
	Nefrología	1 (3,2%)
	Digestivo	1 (3,2%)
Motivo de solicitud	Seguimiento/estudio hiperparatiroidismo	14 (45,2%)
	Seguimiento/estudio osteoporosis	8 (24,8%)
	Seguimiento de patología reumática	4 (12,9%)
	Seguimiento de hepatopatía	1 (3,2%)
	ERC o nefropatía	1 (3,2%)
	Estudio prequirúrgico	1 (3,2%)
	Control niveles de vitamina D	1 (3,2%)
	Desconocido	1 (3,2%)
PTH (pg/ml)		75 (72-94)
Calcio total corregido por albúmina (mg/dl)		9,38 ± 0,46
Calcio iónico normalizado (mmol/l)		1,34 ± 0,09
25-Hidroxivitamina D (ng/ml)		29,71 ± 7,60
Filtrado Glomerular (ml/min/1,73m ²)		87 (69-100)
Creatinina plasmática (mg/dl)		0,79 ± 0,16
Fósforo (mg/dl)		3,11 ± 0,62
Calciuria (mg/día)		133,00 ± 33,94

Hipercalcemia previa (en algún momento de su monitorización)		4 (12,9%)
Hipovitaminosis D previa (en algún momento de su monitorización)		13 (41,9%)
Suplementación con vitamina D		25 (80,6%)
Tiroidectomía previa		0
Osteoporosis	No DXA	9 (29,0%)
	DXA normal	2 (6,5%)
	Osteopenia	15 (48,4%)
	Osteoporosis	3 (9,7%)
	Osteoporosis referida (DXA no disponible)	2 (6,5%)
T-score lumbar total		-1,57 ± 1,03
T-score cuello femoral		-1,27 ± 0,98
T-score tercio distal de radio		-1,65 ± 1,21
Fracturas		8 (25,8%)
	Vertebrales	4 (50,0%)
	Cadera	0
	Muñeca	1 (12,5%)
	Otras localizaciones	5 (62,5%)
Patología urológica		7 (22,6%)
	Litiasis	4 (57,1%)
	Cólicos nefríticos sin litiasis observadas	2 (28,5%)
	Arenilla renal	1 (14,2%)
Hipertensión arterial		14 (45,2%)
Disfunción cognitiva		2 (6,5%)
	Demencia Vascular	1 (50,0%)
	Demencia tipo Alzheimer	1 (50,0%)
Ecografía tiroidea		6 (19,4%)
	Sin lesiones evidenciadas	6 (100,0%)
	Sugestiva de adenoma	0
Gammaografía con SESTAMIBI		6 (19,4%)
	Sin lesiones evidenciadas	3 (50,0%)
	Sugestiva de adenoma	3 (50,0%)
Categorización previa como HPPNC		8 (25,8%)

La PTH y el filtrado glomerular se expresan en mediana (rango intercuartílico), el resto de las variables cuantitativas se expresan en media ± desviación estándar. Número de registros disponibles por variable: Calcio iónico normalizado (n=10), Fósforo (n=12), Calciuria (n=2), T-score lumbar (n=19), T-score cuello femoral (n=20), T-score tercio distal de radio (n=4). Las variables categóricas aparecen expresadas en número de casos y porcentaje. Los porcentajes de los grupos principales están expresados con respecto al total (n=31). Los porcentajes de los subgrupos están expresados con respecto al grupo principal. PTH: hormona paratiroidea; ERC: enfermedad renal crónica; DXA: densitometría; HPPNC: hiperparatiroidismo primario normocalcémico.

Descripción clínica y analítica de los pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico confirmado en base a calcio iónico

Como ya se ha comentado previamente, las concentraciones de calcio iónico suponen también un criterio necesario para la selección y diagnóstico de HPPNC. En este estudio, partiendo de la baja disponibilidad de calcio iónico en la mayoría de los casos, se opta por no considerarlo inicialmente. Sin embargo, habiendo ya seleccionado los pacientes con HPPNC en función del calcio total, se efectuó una selección final en función de los niveles de calcio iónico normalizado (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación según concentraciones de calcio iónico normalizado

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO CONFIRMADO (n=31)		
CALCIO IÓNICO	Desconocido	21 (67,7%)
	Calcio iónico en rango normal (1,16-1,30 mmol/l)	6 (19,4%)
	Calcio iónico elevado (>1,30 mmol/l)	4 (12,9%)

Datos expresados en número de casos y porcentaje en relación al total (n=31).

Como se observa en la tabla 6, tan solo 10 de los 31 paciente seleccionados (32,3%) disponían de registro de calcio iónico normalizado en la analítica inicial y de estos, 6 tenían niveles dentro del rango normal. Se identificaron de este modo los 6 pacientes que finalmente fueron categorizados estrictamente como HPPNC confirmados.

En la tabla 7 se incluyen las características clínicas y analíticas de estos 6 pacientes diagnosticados como HPPNC en base al calcio iónico. Seguía tratándose de un grupo mayoritariamente femenino, con una edad media más baja que el grupo establecido en base al calcio total ($59,17 \pm 16,42$). Un 50% estaban en seguimiento por endocrinología y el 50% restante por MI, donde fundamentalmente estaban en seguimiento por HP.

De estos 6 pacientes, dos de ellos empezaron su seguimiento por HP tras un hallazgo casual de PTH elevada en contexto de un estudio de densidad mineral ósea por osteoporosis, otros dos tras un hallazgo inicial de hipofosforemia, otro en el contexto de un seguimiento analítico ante una sospecha de hepatopatía alcohólica y el último en el marco de un seguimiento de un cuadro de litiasis de repetición en seguimiento por urología.

Clínicamente, tan solo uno de ellos había sufrido fracturas (16,7%), en su caso a nivel vertebral, y 4 portaban densitometrías, de los cuales 2 de ellos (33,3%) estaban en rango de osteopenia. Un 50% (3 pacientes) de los casos había sufrido antecedentes de patología urológica, 1 de ellos por litiasis de repetición y los otros 2 por cólicos nefríticos sin datos de expulsión de cálculo o arenilla. Un 33,3% eran hipertensos en tratamiento. Además, de los 2 pacientes (33,3%) a los que se le había realizado gammagrafía con SESTAMIBI, uno de ellos reveló un adenoma.

A nivel analítico, ninguno de estos pacientes portaba alguna analítica previa con hipercalcemia, pero 5 de ellos (83,3%) habían sufrido un déficit de vitamina D en algún momento de su seguimiento.

Al disponer también de un grupo de 4 pacientes con registros de calcio iónico elevado y categorizados como HPP a expensas de calcio iónico, se opta por realizar un estudio comparativo para valorar las existencias de variaciones significativas entre ambos cuadros (tabla 7). A nivel general, solo se demostraron diferencias significativas en tanto a los valores de calcio total y calcio iónico y la existencia de hipercalcemias o hipovitaminosis previas.

Tabla 7. Comparación de aspectos clínicos y analíticos entre pacientes que cumplen criterios de hiperparatiroidismo primario normocalcémico en base al calcio total y de los que disponemos de calcio iónico

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO CON CALCIO IÓNICO DISPONIBLE (n=10)				
		CALCIO IÓNICO NORMAL (n=6)	CALCIO IÓNICO ELEVADO (n=4)	p
Sexo	Masculino	2 (33,3%)	2 (50,0%)	1,000
	Femenino	4 (66,7%)	2 (50,0%)	
Edad (años)		59,17 ± 16,42 61 (33-75)	76,25 ± 7,27 73,50 (71-87)	0,199
PTH (pg/ml)		75 (69-110)	109,00 (70-150)	0,199
Calcio total corregido por albúmina (mg/dl)		9,16 ± 0,20 9,20 (8,8-9,4)	10,07 ± 0,26 10,15 (9,7-10,3)	0,010
Calcio iónico normalizado (mmol/l)		1,27 ± 0,11 1,27 (1,25-1,28)	1,44 ± 0,06 1,43 (1,39-1,54)	0,009
25-Hidroxivitamina D (ng/ml)		32,17 ± 11,58 27,50 (22-50)	31,50 ± 6,02 33,00 (23-37)	0,748
FG (ml/min/1,73m ²)		83 (61-100)	70,00 (67-90)	0,285
Creatinina plasmática (mg/dl)		0,81 ± 0,16 0,81 (0,59-1,03)	0,87 ± 0,15 0,82 (0,75-1,09)	0,670
Fósforo (mg/dl)		3,24 ± 0,87 3,30 (1,9-4,1)	2,73 ± 0,46 3,00 (2,2-3,0)	0,285
Calciuria		-	-	-
Hipercalcemia previa		0	3 (75,0%)	0,033
Hipovitaminosis D previa		5 (83,3%)	0	0,048
Suplementación con vit. D		4 (66,7%)	4 (100%)	0,467
Tiroidectomía previa		0	0	-
Osteoporosis	No DXA	2 (33,3%)	0	0,113
	DXA normal	2 (33,3%)	0	
	Osteopenia	2 (33,3%)	3 (75,0%)	
	Osteoporosis	0	0	
	Osteoporosis referida	0	1 (25,0%)	
T-score lumbar total		-0,52 ± 1,37	-1,25 ± 0,21	1,000

		-0,60 (-1,8-0,9)	-1,25 (-1,4- -1,1)	
T-score cuello femoral		-0,45 ± 1,42 -0,70 (-1,8-1,4)	-1,43 ± 0,47 -1,60 (-1,8- -0,9)	0,372
T-score tercio distal de radio		-	-2,30 ± 0,56 -2,30(-2,7- -1,9)	-
Fracturas		1 (16,7%)	2 (50,0%)	0,500
	Vertebrales	1 (100%)	2 (100%)	
	Cadera	0	0	
	Muñeca	0	0	
	Otras	0	1 (50,0%)	
Patología urológica		3 (50,0%)	0	0,200
	Litiasis	1 (33,3%)	0	
	Cólicos sin litiasis	2 (66,6%)	0	
Hipertensión arterial		2 (33,3%)	2 (50,0%)	1,000
Disfunción cognitiva		0	0	-
Ecografía tiroidea		0	1 (25,0%)	-
	Sugestiva de adenoma	-	0	
Gammagrafía con SESTAMIBI		2 (33,3%)	4 (100%)	1,000
	Sugestiva de adenoma	1 (50,0%)	2 (50,0%)	
Categorización previa HPPNC		5 (83,3%)	0	0,048

La PTH y el filtrado glomerular se expresan como mediana (rango total), el resto de las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar y mediana (rango total). Número de registros disponibles por variable (calcio iónico normal/calcio iónico elevado): Fósforo (n=5/n=3), T-score lumbar (n=4/n=2), T-score cuello femoral (n=4/n=3), T-score tercio distal de radio (n=0/n=2). Las variables categóricas aparecen expresadas en número de caso y porcentaje. Los porcentajes de los grupos principales están expresados con respecto al total (n=6 y 4 respectivamente). Los porcentajes de los subgrupos están expresados con respecto al grupo principal. PTH: hormona paratiroidea; DXA: densitometría ósea; HPPNC: hiperparatiroidismo primario normocalcémico.

Descripción de los casos

- **Paciente 1:** Mujer de 75 años en seguimiento por MI, dónde mantiene controles periódicos por osteoporosis, actualmente corregida tras tratamiento con bifosfonatos durante 5 años (hasta 2016). Primer registro de PTH en 2016, con valor elevado en contexto de déficit de vitamina D (corregido desde 2017). Diagnosticada como HPPNC por MI en 2017 puesto que, tras corregir las concentraciones de 25-hidroxivitamina D, los niveles de PTH se mantuvieron elevados con calcio total normal. Varios episodios de dolor cólico, sin datos de expulsión de cálculo o arenilla en ecografías. Gammagrafía con SESTAMIBI con hallazgo de adenoma. Categorizada actualmente como HPPNC con gammagrafía con adenoma, déficit de vitamina D corregido y baja masa ósea. Se plantea seguimiento periódico con perfil óseo y calcio iónico.
- **Paciente 2:** Varón de 75 años en seguimiento actual por MI. Inicialmente en seguimiento por Cardiología donde en un control analítico se observa

concentraciones bajas de fósforo. En analíticas posteriores cifras elevadas de PTH por las que es remitido a MI por posible HPP. Analíticas compatibles con HPPNC desde 2015 con calcio iónico normal, vitamina D y filtrado conservado y calciuria normal. No antecedentes de litiasis y densitometría normal. No disponía de gammagrafía ni ecografía tiroidea. Diagnosticado como HPPNC en 2017, por lo que se plantea seguimiento periódico analítico por posible desarrollo hipercalcemias (dado de alta en 2018).

- Paciente 3: mujer de 67 años en seguimiento actual por Endocrinología. Seguida inicialmente por Reumatología por espondilitis anquilosante, donde se solicita analítica con perfil óseo en 2015 para estudio de osteoporosis. Tras hallazgo de PTH elevada (aunque en contexto de déficit de vitamina D) se deriva a Endocrinología. Desde entonces calcio total e iónico en rango normal, con función renal conservada y PTH elevada de manera repetida, incluso tras la corrección del déficit vitamínico inicial en 2015. No complicaciones crónicas de HP diagnosticadas por el momento, salvo acúñamientos vertebrales en T7 y T8 en contexto de osteopenia. No disponía de gammagrafía ni ecografía tiroidea. Categorizada en 2019 como probable HP secundario a déficit de vitamina D vs HPPNC, por lo que se plantea seguimiento analítico.
- Paciente 4: varón de 33 años en seguimiento por Endocrinología desde 2014 por hipofosforemia y antecedentes familiares de primer grado de HPP. Durante el seguimiento los valores de calcio, fósforo, PTH y vitamina D se mantuvieron en rango normales, aunque aparecen registros puntuales con déficit de vitamina D en 2014, 2015 y 2017. A partir de 2017 comienza con cifras moderadamente elevadas de PTH, con 25-hidroxivitamina D conservada, que continúan elevándose hasta registro reciente en 2019. Antecedente de cólico nefrítico con ecografía urológica normal. No disponía de gammagrafía ni ecografía tiroidea. No diagnosticado como HPPNC, pero mantenido en seguimiento por antecedentes familiares de HPP.
- Paciente 5: mujer de 55 años en seguimiento por Endocrinología. Cuadro de larga evolución con varios episodios de cólicos nefríticos y litiasis desde los 25 años de etología incierta y con necesidad de tratamiento con litotricia. En seguimiento inicialmente por Urología donde se evidenciaron niveles elevados de PTH, con concentraciones normales de calcio y fósforo. Derivada a Endocrinología para estudio por HP con calcio normal. No disponía de gammagrafía ni ecografía tiroidea. Categorizada finalmente en 2018 como HP secundario a déficit de vitamina D vs normocalcémico, en seguimiento analítico periódico para valorar evolución.
- Paciente 6: mujer de 60 años, en seguimiento por MI. En control inicialmente por Digestivo por sospecha de hepatopatía alcohólica (analíticas con fosfatasa alcalina alta), controlada y ya dada de alta. En analíticas posteriores realizada durante el estudio, PTH elevada por lo que se remite a MI para descartar HPP. Inicialmente categorizada como HP secundario a déficit de vitamina D de mecanismo posiblemente multifactorial hasta 2017. En 2018, tras la repleción de las cifras de vitamina D persisten cifras elevadas de PTH en ausencia de causa

secundaria evidente, por lo que se categoriza como HPPNC. Se solicita gammagrafía con SESTAMIBI que resulta normal. Por consiguiente, se descarta un posible HPP.

Pacientes previamente categorizados como hiperparatiroidismo primario normocalcémico

Uno de los datos que también se recogieron durante la realización del estudio fue el número de pacientes que habían sido previamente categorizados como HPPNC (tabla 8). Un total de 43 pacientes de los 350 estudiados (12,3%) habían sido categorizados como HPPNC en algún momento de su historia clínica. De estos, 30 (69,8%) portaban algún factor que justificase una elevación secundaria de PTH, por lo que no se incluyeron en el grupo de pacientes seleccionados como compatibles con HPPNC: 25 (83,3%) consumían algún fármaco con posible influencia sobre los niveles de calcio y/o PTH en el momento de realización de la analítica, 6 (20,0%) tenían factores asociados a malabsorción, 5 (16,6%) presentaban hipercalcemia y 1 de ellos (3,3%) tenía un proceso tumoral activo.

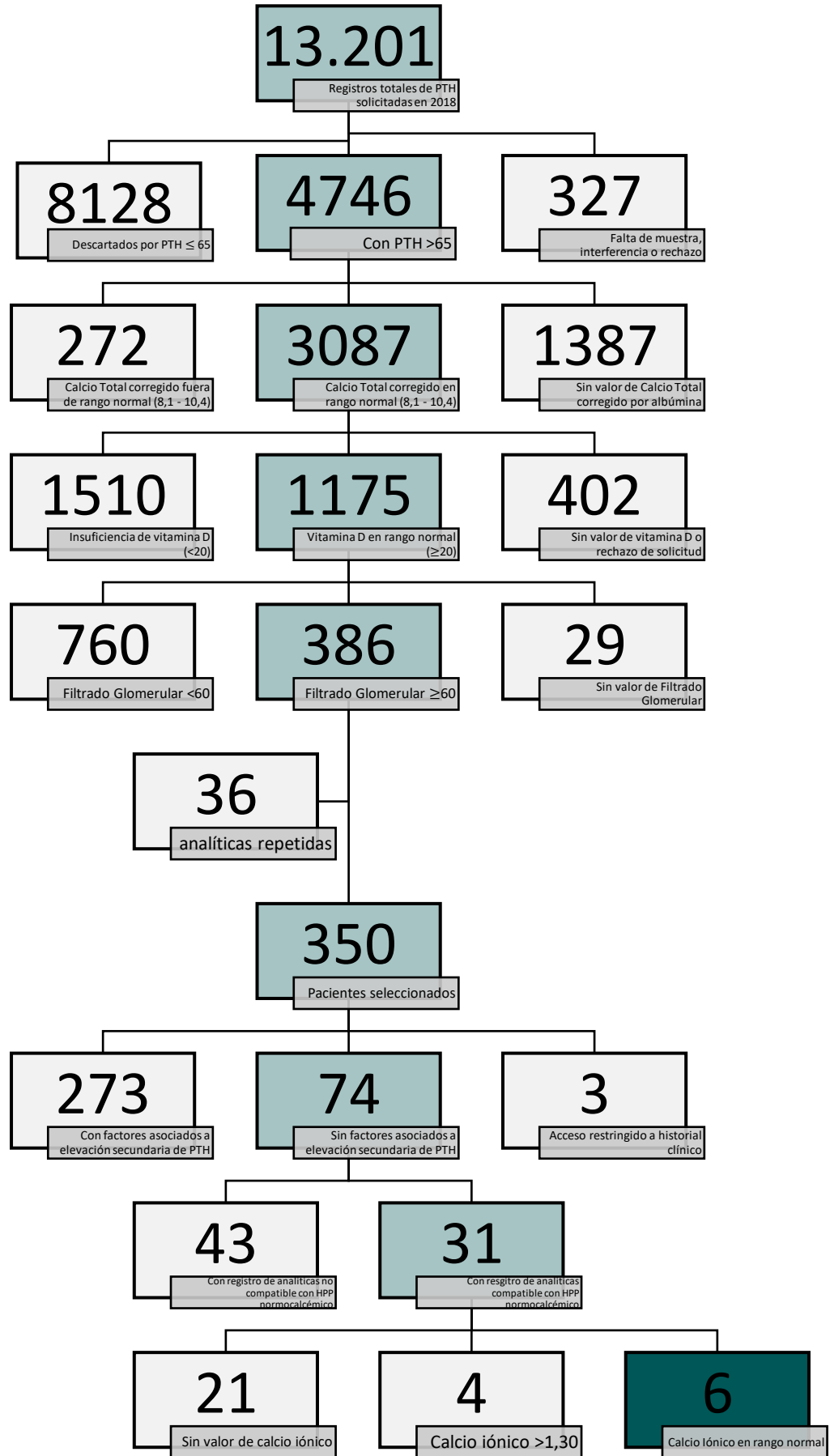
De esta forma, de los 31 pacientes que habían sido seleccionados como HPPNC confirmado en base a calcio total, 8 de ellos (25,8%) habían sido previamente diagnosticados como HPPNC. Por otro lado, de los 6 pacientes seleccionados como HPPNC en base al calcio iónico, 5 de ellos (83,3%) habían sido previamente categorizados como HPPNC.

Tabla 8. Clasificación de los pacientes previamente categorizados como hiperparatiroidismo primario normocalcémico

CATEGORIZADOS PREVIAMENTE COMO HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO (n=43)			
43 PACIENTES <i>(12,3% de los 350 estudiados)</i>	Descartados por factores de exclusión		30 (69,8%)
	Seleccionados como HPPNC ¹		13 (30,2%)
		HPPNC no confirmado	5 (38,4%)
		HPPNC confirmado ²	8 (61,5%)

Datos expresados en número de casos y porcentaje. Los porcentajes de los grupos principales están expresados con respecto al total de pacientes (n=43). Los porcentajes de los subgrupos están expresados con respecto al grupo principal. ¹: HPPNC definido en base a calcio total corregido por albúmina; ²: HPPNC confirmado según perfil el resto de analíticas. HPPNC: hiperparatiroidismo primario normocalcémico

Figura 3. Esquema completo de selección de pacientes



DISCUSIÓN

El HPPNC es una entidad que ha ido adquiriendo mayor relevancia en los últimos años con la mejora y el aumento en la disponibilidad de los métodos analíticos para la cuantificación de las concentraciones de PTH y calcio. Sin embargo, el conocimiento sobre esta entidad es aún limitado y su caracterización clínica permanece incompleta, siendo bastante cuestionada todavía dentro de la comunidad médica. El objetivo principal de este estudio es la identificación de casos compatibles con HPPNC en las áreas sanitarias 1 y 2 de Cantabria, con un volumen asistencial de más de 350.000 habitantes, para corroborar la existencia de pacientes con esta entidad en nuestra comunidad y realizar una evaluación de sus características clínicas y analíticas.

De este modo, de más de 13.000 solicitudes de PTH realizadas durante un año completo en nuestro hospital y únicamente teniendo en cuenta las concentraciones de PTH, calcio total corregido por albúmina, 25-hidroxivitamina D y FG pudimos realizar una selección inicial de 350 candidatos con analíticas aparentemente compatibles con HPPNC. Aunque otros factores han de ser también considerados, estos 4 datos analíticos pueden ser utilizados como base para realizar un cribado razonable a la hora de plantear estudios poblacionales de incidencia/prevalencia de HPPNC. No obstante, partiendo de la base de que la PTH no es un parámetro que se evalúe de forma sistemática en nuestra comunidad y que, por tanto, la gran mayoría de estos pacientes se encontraban en seguimiento hospitalario por patología de base, además de que a lo largo del desarrollo del estudio numerosos casos fueron excluidos por no disponer de valores para alguna de estas 4 variables, hablar de cifras de prevalencia poblacional en este estudio retrospectivo resulta inadecuado.

Un factor a tener en cuenta son los puntos de corte establecidos para cada variable, ya que en función de ellos los resultados finales podrían presentar variaciones. En relación con los niveles de PTH, se estableció el punto de corte para la definición de HP en >65 pg/ml al ser este el rango de referencia en otros estudios similares (2,17,18) y para intentar aumentar la especificidad en la identificación de los casos, evitando así el riesgo de sobreestimación de HPPNC que pudiera existir al establecer el punto de corte en >45 pg/ml, valor de referencia establecido en nuestro Hospital y proporcionado como adecuado por la empresa de suministros de reactivos para PTH, que probablemente no refleje fielmente la población al no haberse realizado estimaciones de valores poblacionales. Quedaría así pendiente la posibilidad de plantear una segunda fase de este estudio en la que realizar una evaluación de aquellos pacientes con cifras de PTH comprendidas entre 46 y 65 pg/ml (unos 600 casos, partiendo de la base de datos inicial) para estimar posibles diferencias en el número de casos compatibles con HPPNC en este grupo y quizás aportar más datos a la caracterización clínica.

Otro aspecto importante que considerar son las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D, como principal causa de HP secundario. Como ya se ha comentado previamente, no existe un punto de corte globalmente aceptado a la hora de definir el déficit de vitamina D. Una concentración de 25-hidroxivitamina D <20 ng/ml es el valor de referencia utilizado por nuestro laboratorio para la identificación de déficit de vitamina D desde su definición por la IOM (21), y acordado con el Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocálcico de nuestro hospital. Aunque, según los criterios diagnósticos

seleccionados para la realización de este estudio, niveles de 25-hidroxivitamina D >20 ng/ml se consideran aceptables para la identificación de HPPNC, algunos expertos consideran que las concentraciones deseables para el diagnóstico estricto de HPPNC han de ser ≥ 30 ng/ml (6) ya que parece haberse demostrado que es a estos niveles cuando se produce un aplanamiento de la relación exponencial entre las concentraciones de 25-hidroxivitamina D, la absorción intestinal de calcio y las cifras de PTH (23). Aun así, la elevación de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D a niveles por encima de los 20 ng/ml no parece inducir una reducción de las cifras de PTH a nivel poblacional, siendo sólo algunos casos específicos los pueden requerir de cifras elevadas de 25-hidroxivitamina D para la normalización de la PTH (5). En base a esto, y teniendo en cuenta las características de nuestra población, se decide mantener el rango de 25-hidroxivitamina D preestablecido por nuestro laboratorio para el desarrollo de este estudio.

En relación con los 350 pacientes seleccionados, se pudo comprobar que la solicitud de la PTH en más de 2/3 de los pacientes procedía de 4 servicios clínicos (Endocrinología, Medicina Interna, Nefrología y Reumatología), y en más del 50% de los casos se habían solicitado en contexto de estudio/seguimiento de osteoporosis o HP. Es este, por tanto, el entorno asistencial y clínico en el que hoy por hoy se mueve la sospecha del HPPNC.

Tras el cribado analítico inicial y la posterior revisión del historial clínico de los 350 pacientes seleccionados, más de un 75% fueron excluidos por disponer de factores no concordantes con HPPNC. Se descartan así todos los casos cuya elevación de PTH pudiera ser justificada como un HP secundario, además de los pacientes previamente operados de HPP y aquellos con una malignidad activa o procesos endocrinológicos no compatibles. Los motivos de exclusión más frecuentes fueron la toma de fármacos diuréticos o antirresortivos, la cirugía de la obesidad y el trasplante de riñón. Quedaron seleccionados exclusivamente así aquellos pacientes con PTH elevadas de aparente causa primaria. Resulta también llamativo el alto porcentaje del total de pacientes, un 75%, que estaban recibiendo suplementación con vitamina D, lo cual nos aporta un dato sobre la gran expansión de estos medicamentos en nuestro entorno.

De esta forma, habiendo ya realizado un primer cribado analítico y una segunda selección en base a sus características clínicas básicas, se clasifica a los 74 pacientes restantes en función del conjunto de analíticas disponibles para cada uno de ellos. Se pretende de este modo confirmar que la alteración analítica con PTH elevada y niveles normales de calcio total y 25-hidroxivitamina D no se tratase un hallazgo puntual y apareciera de forma consistente durante un cierto período de tiempo. De este modo, más de la mitad de los pacientes fueron rechazados fundamentalmente por la inexistencia de otras analíticas con registros de PTH y el déficit mantenido vitamina D. En este aspecto, en pacientes con HP secundario a deficiencia de vitamina D en los que se logra normalizar los niveles de 25-hidroxivitamina D puede pasar un tiempo mayor hasta que se normaliza también la PTH, todo ello en el contexto de unos niveles de calcio normales. Es por ello que en este estudio fueron descartados aquellos pacientes con déficit de vitamina D mantenido hasta la analítica previa a la de inclusión en este estudio.

Tras los distintos filtros analíticos y clínicos llegamos a identificar 31 pacientes que podemos etiquetar en primera instancia de HPPNC en base a las concentraciones de

calcio total corregido por albúmina, procedentes en su mayoría de Endocrinología, Medicina Interna y Reumatología (>90%) donde se hallaban en estudio o seguimiento principalmente por HPP u osteoporosis (70%). Además, revisando las historias clínicas de estos pacientes se pudo constatar que en la mayoría de los casos (51%) el hallazgo analítico inicial de PTH elevada había sido identificado en un contexto de valoración por osteoporosis o patología mineral ósea, lo cual concuerda con el ambiente clínico en el que se tiende a diagnosticar el HPPNC habitualmente (3). De hecho, un 90% de los pacientes con DXA disponible tenían valores compatibles con osteopenia/osteoporosis y otros 2 pacientes presentaban diagnósticos de osteoporosis por fractura sin DXA disponible. Además, la densidad mineral ósea media estaba en rango de osteopenia tanto en columna lumbar, cuello femoral como radio distal. Aún más, una cuarta parte tenían antecedentes de fractura, la mitad de ellas categorizadas como patológicas a nivel vertebral y humeral, siendo el resto de aparente etiología traumática. Casi la mitad de ellos también presentaban hipertensión arterial, y en torno a una cuarta parte tenían datos sugerentes de litiasis de vías urinarias. En los escasos casos a los que les había realizado ecografía tiroidea no se detectaron imágenes patológicas, pero sí en la mitad de aquellos a los que se hizo gammagrafía con SESTAMIBI.

La prevalencia de HTA no parece especialmente significativa teniendo en cuenta la media de edad (65 años) y la prevalencia de HTA estimada en nuestro país (44,4% para edades comprendidas entre 46-60 años y 75,4% para edades entre los 61-75) (25). Sin embargo, sí que resultan destacables las tasas de osteoporosis-osteopenia y de patología urológica, que, además, son similares a nivel comparativo a resultados obtenidos en otros estudios semejantes, concordando con el patrón clínico previamente establecido para el HPPNC (5).

Pierreux et al. (2) llevaron a cabo un estudio comparativo, partiendo de una base de pacientes con HP en seguimiento hospitalario, que incluía un grupo de 25 sujetos categorizados como HPPNC y 101 pacientes con HPP hipercalcémico, en base a concentraciones de calcio total. Sus resultados demostraron una elevada prevalencia de antecedentes de nefrolitiasis (36%), fracturas por compresión lumbar (12%) y patología ósea (osteoporosis-osteopenia) (81,3%) en los pacientes normocalcémicos, comparables a las del grupo hipercalcémico (tendiendo en consideración que se trataba de un grupo en seguimiento hospitalario con probable patología de base). Ojha et al. (24) revisaron un total de 332 pacientes con HPP de los cuales 21 fueron categorizados como HPPNC en base a concentraciones de calcio total. De este grupo un 84% mostraron densitometrías compatibles con osteoporosis-osteopenia, 9,5% tenían antecedentes de fracturas recurrentes y un 28,5% habían sufrido episodios de nefrolitiasis, llegando a la conclusión de que el HPPNC no se trataba de una entidad totalmente benigna y que podría estar asociada con riesgo elevado de patología mineral ósea y nefrolitiasis. Por tanto, podemos observar que los resultados obtenidos en estudios similares, con identificación de HPPNC en base a calcio total, muestran cierta analogía a los obtenidos en este estudio y pueden ser reflejo de una asociación entre el HPPNC y el desarrollo de patología ósea y urológica.

Hasta este punto en el estudio, todo el proceso de identificación previamente expuesto se basa únicamente en las concentraciones de calcio total corregido por albúmina y, por tanto, estos 31 pacientes inicialmente categorizados como HPPNC no cumplirían de

forma plena con la definición más reciente de esta entidad: concentraciones elevadas de PTH con niveles normales tanto de calcio total como de calcio iónico (4). Sí que es cierto que en los estudios iniciales con respecto al tema y en el tercer Workshop internacional sobre el manejo del HPP asintomático (26), donde se describe oficialmente esta entidad por primera vez, sólo se hace referencia al calcio total y, además, en la mayoría de los estudios de prevalencia y categorización clínica revisados se lleva a cabo la selección únicamente en base al calcio total, fundamentalmente por la disponibilidad reducida del calcio iónico en muchos casos. En este sentido, habría que considerar, por tanto, que la fundamentación del diagnóstico únicamente en calcio total podría suponer una sobreestimación de la prevalencia real del HPPNC (5). En un paciente sin trastornos del equilibrio hidroelectrolítico la correlación entre el calcio total sérico y el calcio iónico tiende a ser paralela y, por tanto, para un paciente ambulatorio el calcio total sérico es una herramienta diagnóstica perfectamente útil. Sin embargo, se sabe que las determinaciones de calcio total sérico se ven influenciados en los modelos automatizados por problemas de contaminación del agua del ensayo, concentraciones salinas de la misma, estabilidad de reactivos...y esta correlación, que debiera ser paralela, no siempre es perfecta, llegando a aparecer ligeras discrepancias que pueden ser fundamentales en el diagnóstico del HPPNC, sobre todo en caso de duda. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que la determinación de calcio iónico tiene mayor complejidad técnica, mayor coste, y generalmente no se realiza de forma sistemática en todos los pacientes a los que se les plantea un estudio con PTH y calcio, efectuándose sólo en un grupo muy reducido de pacientes. En base a esto, y teniendo en cuenta que el calcio iónico únicamente estaba disponible un 7,8% de los más de 13.000 registros analíticos iniciales, en este estudio se plantea la caracterización clínica de ambos grupos (HPPNC en base al calcio total y calcio iónico) llevando a cabo una selección inicial de los pacientes compatibles con HPPNC teniendo únicamente en cuenta el calcio total corregido por albúmina y un posterior cribado de los casos seleccionados en base al calcio iónico.

De esta forma, de los 31 pacientes que cumplen criterios de HPPNC en base al calcio total, tan sólo un tercio de ellos tenían valores de calcio iónico disponible en el registro analítico por el que fueron inicialmente seleccionados, encontrando un número similar de valores elevados (40%) que de valores normales (60%). Fueron estos últimos los finalmente categorizados como verdaderos pacientes con HPPNC. Se identifican así un total de 6 pacientes que fueron finalmente categorizados como HPPNC estricto, 4 compatibles con HPP hipercalcémico a expensas de calcio iónico y un grupo de 21 pacientes que no pudieron ser categorizados de forma completa por falta de calcio iónico.

Teniendo en cuenta que de los 31 con HPPNC en base a calcio total sólo 10 disponían de calcio iónico y que, de ellos, la proporción entre los que tenían cifras de calcio iónico elevado y normal era muy similar, parece recomendable solicitar calcio iónico en todos los pacientes que cumplan criterios de HPPNC para llegar a establecer un diagnóstico completo y estricto de estos casos.

Comparando los grupos establecidos en base al calcio iónico, aunque son muy pequeños y por tanto las comparaciones hay que tomarlas con cautela, se detecta, de forma llamativa, que casi todos los pacientes con HPPNC en base a calcio iónico (5/6) tuvieron

antecedentes de deficiencia de vitamina D, mientras que ninguno de los que eran hipercalcémicos a expensas del calcio iónico presentaban antecedentes de este tipo. Además, ninguno de los pacientes categorizados como HPPNC en base al calcio iónico había presentado algún registro analítico con hipercalcemia a lo largo de su monitorización, coincidiendo con las recomendaciones diagnósticas que establecen que aquellos pacientes categorizados como HPPNC han de mantener niveles de calcio normales a lo largo de toda su monitorización (4). Por su parte, un 75% los pacientes con calcio iónico elevado (3/4) habían presentado hipercalcemias previas en algún punto en su seguimiento (en rango leve: 10,5-10,7 mg/dl) y mantenían niveles de calcio significativamente superiores a aquellos con el calcio iónico normal. Este dato, puede ser llamativo, ya que parece indicar que, en pacientes con niveles de calcio en límite alto, PTH elevada y vitamina D normal, el calcio iónico nos da una información que el calcio total corregido no nos da. Los niveles de PTH en este grupo tendieron a ser también más elevados, aunque no de forma estadísticamente significativa. En el resto de las variables analizadas, tanto clínicas como analíticas, no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos, pero debemos insistir en que el número de casos es muy pequeño. Aun así cabría destacar que los pacientes con calcio iónico elevado demostraron tener unas tasas de osteoporosis/osteopenia y de fracturas más altas y valores de T-score para las tres localizaciones evaluadas (lumbar total, cuello femoral y tercio distal de radio) considerablemente más bajos que aquellos que mantenían el calcio iónico en rango normal, aunque también habría que considerar que la edad media del grupo de HPP hipercalcémico a expensas de calcio iónico era más de 15 años superior que la del otro grupo. Llamativamente la tasa de identificación de lesiones sugestivas de adenomas en aquellos pacientes a los que se les había realizado gammagrafías en ambos grupos era la misma.

Clínicamente, y comparándolos con el grupo previamente establecido de HPPNC en base únicamente al calcio total, los 6 pacientes categorizados como HPPNC según calcio iónico supusieron un grupo relativamente más joven (edad media de 59 años) y estaban en seguimiento en su totalidad por endocrinología o medicina interna. De estos 6 pacientes, dos de ellos empezaron su seguimiento tras un hallazgo casual de PTH elevada en contexto de un estudio de densidad mineral ósea por osteoporosis, otros dos tras un hallazgo inicial de hipofosforemia, otro en el contexto de un seguimiento analítico ante una sospecha de hepatopatía alcohólica y el último en el marco de un seguimiento de un cuadro de litiasis de repetición en seguimiento por urología.

A nivel comparativo, el grupo establecido en base al calcio iónico demostró tener tasas de osteoporosis/osteopenias más bajas que el grupo establecido según calcio total (de los pacientes que se disponían de densitometría, un 50% tenían registros compatibles con osteopenia y ninguno con osteoporosis) además de que las medias de T-score en este grupo se encontraban en rango normal. Un 33% de los casos tenían HTA, lo cual también supone una prevalencia similar a la esperable en población española en base al grupo de edad (25). Sin embargo, de forma llamativa, frente al 22% de los pacientes HPPNC en base al calcio total que había demostrado tener antecedentes de patología urológica, en el grupo establecido en base al calcio iónico este porcentaje ascendía al 50%, con 1 paciente con múltiples antecedentes de litiasis y otros 2 con antecedentes de cólicos nefríticos sin piedra evidenciadas. Aunque hay que considerar el reducido tamaño del grupo finalmente establecido, la alta prevalencia de patología urológica

puede evidenciar que, pese a que algunos expertos consideran que los pacientes con HPPNC la mayoría son asintomáticos, un número significativo de los pacientes identificados como HPPNC presentan síntomas clínicos típicos del HPP.

Un hallazgo llamativo de este estudio sea el considerable porcentaje de pacientes a los que, habiéndoles realizado una gammagrafía SESTAMBI, mostraron imágenes sugestivas de adenoma, tanto en el grupo establecido en base al calcio total como en el establecido en base al calcio iónico: en ambos casos un 50% de los pacientes a los que se le había realizado la gammagrafía había revelado lesiones sugestivas de adenoma. Por tanto, teniendo en cuenta la elevada tasa de detección de adenomas, podría ser rentable la solicitud de un estudio gammagràfica en pacientes con sospecha de HPPNC previo a una posible progresión del cuadro hacia una fase hipercalcémica. Por el contrario, nuestros datos no apoyan la elección de la ecografía como técnica de imagen para detectar sospecha de alteraciones paratiroides en este segmento de pacientes.

Hay que considerar que nuestros pacientes tienen un sesgo de selección, dado que en la mayoría de los casos la PTH había sido solicitada en contextos de un seguimiento por patología de base por lo que los hallazgos clínicos pueden estar sobrestimados. Para la correcta determinación de la prevalencia y la significación clínica del HPPNC en nuestra comunidad habría de plantearse un estudio de cribado similar a este sobre una muestra representativa de la población general cántabra.

Por último, otros de los aspectos evaluados en este estudio fue la identificación de los pacientes que habían sido previamente categorizados como HPPNC a lo largo de su seguimiento: sobre la muestra de los 350 pacientes seleccionados para estudio, 43 habían sido categorizados como HPPNC en algún momento de su historia clínica. De estos, aproximadamente 1/5 (8) cumplía realmente los criterios recomendados y quedaron incluidos en el grupo de pacientes con HPPNC en base al calcio total y, finalmente, 5/6 pacientes del grupo de HPPNC en base al calcio iónico habían sido previamente categorizados como tales. Quizás lo más destacable en este aspecto es que 30/43 (67%) categorizados previamente como HPPNC tenían algún factor asociado a elevaciones secundarias de la PTH, mayoritariamente fármacos, y aunque es cierto que en algunos casos el factor de exclusión aparecía a posteriormente al diagnóstico, muchos de estos casos habían sido categorizados como HPPNC aún en el contexto de factores asociados con HP secundario. Este hecho, junto al reducido número de solicitudes de calcio iónico registradas, puede revelar que el HPPNC se trata realmente de una entidad poco conocida en la práctica clínica habitual y de identificación inconsistente.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Fortalezas

- Incluye la valoración de todas las determinaciones de PTH realizadas durante un año, en una población de unos 350.000 habitantes en la que la penetrancia del sistema público de salud es muy mayoritaria.
- Consistencia de un único método para la evaluación de cada variable, mantenido a lo largo del año de recogida y con los controles de calidad pertinentes.
- Acceso a la gran mayoría de datos clínicos para un porcentaje casi total de los pacientes estudiados, con lo que hay pocas pérdidas de datos.
- Buena caracterización de los registros analizados partiendo de una revisión exhaustiva de todos los factores asociados y rechazo de un elevado número de factores asociados a elevaciones de PTH secundarias o no compatibles con HPPNC.
- Caracterización de los hallazgos clínicos y analíticos tanto de los pacientes con HPPNC en base únicamente a calcio total como los HPPNC en base a calcio iónico.
- Representa la realidad de la atención clínica tal y como se hace en vida real, ya que no hay ningún protocolo de actuación específica que incluya la determinación de PTH.
- No existen estudios previos en nuestra población, por lo que este estudio podría suponer la base para plantear un estudio estandarizado sobre esta patología en nuestro medio.

Limitaciones

- Estudio retrospectivo y consecuente limitación en la posibilidad de plantear un seguimiento prospectivo para la completa caracterización analítica y la confirmación del HPPNC, limitándose a los registros analíticos preexistentes para cada caso.
- Limitaciones en la disponibilidad de datos analíticos para un alto número de pacientes, que no pudieron ser categorizados completamente.
- PTH solicitadas ante sospecha clínica de patología (fundamentalmente ósea, HPP y/o litiasis de vías urinarias), por lo que hacer estimaciones sobre incidencia o prevalencia en población general es inadecuado. Además, podría suponer una sobreestimación de los hallazgos clínicos registrados.
- El número de determinaciones de calcio iónico es muy bajo en nuestro medio, y como hemos señalado, parece un dato importante para caracterizar bien a este grupo de pacientes.

- No hay unanimidad sobre los valores de normalidad en esta situación para la vitamina D.
- No hay unanimidad sobre los valores que consideramos elevados en la PTH, por lo que usando el valor de 65 podemos haber dejado un grupo de pacientes con HPP incipiente fuera del análisis.
- No hay unanimidad sobre a partir de qué grado de disminución del filtrado glomerular comienza a subir la PTH, por lo que con 60 podemos haber dejado a un grupo significativo de pacientes fuera de nuestro análisis.

CONCLUSIONES

- El HPPNC es una entidad de diagnóstico difícil hoy por hoy ya que en primer lugar supone la solicitud de PTH, que, en ausencia de alteraciones de vitamina D, solamente suele pedirse en protocolos de diagnóstico y/o seguimiento de pacientes con sospecha de patología ósea (fundamentalmente osteoporosis), alteraciones del metabolismo calcio-fósforo o litiasis de vías urinarias (sobre todo si es de repetición) fundamentalmente. Además, si se descartan causas que puedan justificar una elevación secundaria de la PTH, el número de pacientes identificables a priori en nuestro entorno de actuación clínica es, lógicamente, bastante escaso.
- Los pacientes diagnosticados como HPPNC (tanto en base al calcio total como calcio iónico) parecen tener una considerable prevalencia de hallazgos compatibles con HPP clásico y una elevada tasa de imágenes sugestivas de adenoma paratiroideo.
- El diagnóstico del HPPNC únicamente en base a calcio total supone la inclusión de pacientes con HPP a expensas de calcio iónico y cifras de calcio en margen alto, lo cual podría implicar una sobreestimación de la prevalencia real de esta entidad y de sus características clínicas. Para el correcto diagnóstico del HPPNC sería preciso, por tanto, la solicitud de analíticas con calcio iónico normalizado en todo paciente en el que se platee una sospecha.
- El seguimiento por osteoporosis o patología mineral ósea supone el contexto en el que se diagnostican la mayoría de los casos compatibles con esta entidad. En consecuencia, son los servicios de Medicina Interna y Endocrinología los que mayoritariamente lo detectan.
- Habría que plantear el estudio prospectivo con analíticas completas a todo paciente diagnosticado con HPPNC para determinar el efecto clínico de una PTH elevada de forma permanente y su progresión evolutiva.
- La realización de gammagrafía con SESTAMIBI a pacientes con PTH elevadas de forma reiterada, aún con registros de calcio total e iónico normales, parece encontrar imágenes compatibles con adenomas con mucha frecuencia.
- El hallazgo de HPPNC, fundamentalmente en pacientes con OP o litiasis renal, hace a estas entidades adecuadas para poder plantear un estudio con una evaluación completa de todos los parámetros necesarios para diagnosticar el HPPNC y estimar así su prevalencia en estos pacientes.
- Para detectar el HPPNC y conocer la prevalencia real habría que llevar a cabo un cribado con determinación de cifras de PTH, 25-hidroxivitamina D y concentraciones, tanto de calcio sérico como iónico, sobre una cohorte de individuos representativos poblacionales que no fueran remitidos en el contexto de patología de base.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos Ramos L. Características clínico-epidemiológicas de la población diagnosticada de Hiperparatiroidismo Primario en el área sanitaria de Santander (1970 – 2014). [Tesis Doctoral]. 2018. Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria. Santander.
2. Pierreux J, Bravenboer B. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: A Comparison with the Hypercalcemic Form in a Tertiary Referral Population. *Hormone and Metabolic Research*. 2018 Noviembre; 50(11): p. 797-802.
3. Diaz-Guerra GM, Gimeno EJ, Garcia RR, Saez JMG, Muñoz-Torres M. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento. *Endocrinología y nutrición*. 2013 Enero; 60(8): p. 423-486.
4. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013 Enero-marzo; 16(1): p. 33-39.
5. Pawlowska , Cusano E. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Current opinion endocrinology*. 2015 Diciembre; 22(6): p. 413-421.
6. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, Damour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014 Octubre; 99(10): p. 3570-3579.
7. Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clinical Biochemistry*. 2011 Julio; 44((10-11)): p. 849-852.
8. Ong GS, Walsh JP, Stuckey BG, Brown SJ, Rossi E, Ng JL, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Septiembre; 97(9): p. 3138-3145.
9. Cordellat IM. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? *Reumatología Clínica*. 2012 Septiembre; 8(5): p. 287-291.

10. Martin AG, Castro JM, Garcia RR, Jimenez E, Torres. Hiperparatiroidismo normocalcémico ¿que sabemos de esta entidad? Actualidad Medica. 2011 Septiembre; 98(784): p. 060-066.
11. Griebeler L, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 Marzo; 101(3): p. 1166-1173.
12. Arboleya , Alperi , Alonso. Efectos adversos de los bisfosfonatos. Reumatología clínica. 2011 Mayo; 7(3): p. 151-214.
13. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houiller P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003 octubre; 88(10): p. 4641-4648.
14. Rejnmark L, Amstrup AK, Mollerup CL, Heickendorff L, Mosekilde L. Further insights into the pathogenesis of primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013 Enero; 98(1): p. 87-96.
15. McMahon DJ, Rubin MR, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further caracterizacion of a new phenotype. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007 Agosto; 92(8): p. 3001-3005.
16. Ghervan C, Silaghi A, Nemes C. Parathyroid incidentaloma detected during thyroid sonography - prevalence and significance beyond images. Medical Ultrasonography. 2012 Septiembre; 14(3): p. 187-191.
17. Cusano NE, Wang PY, Maalouf NM, Zhang C, Cremers SC, Haney EM. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013 Julio; 98(7): p. 2734-2741.
18. Vignali E, Cetani F, Chiavistelli S, Meola A, Saponaro F, Centoni R, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of Southern Italy. Endocrine Connections. 2015 Septiembre; 4(3): p. 172-178.
19. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014 Octubre; 99(10): p. 3561–3569.

20. Holick F, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley A, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Julio; 96(7): p. 1911-1930.
21. Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for north america: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *Journal of Clinical Densitometry*. 2011 Abril; 14(2): p. 79-84.
22. Rosen J, Abrams SA, Aloia JF, Brannon M, Clinton K, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 abril; 97(4): p. 1146–1152.
23. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003 Abril; 22(2): p. 142-146.
24. Ojha M, Hebdon M, Aldasouqi S, Gossain V. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinology and Diabetes*. 2016 Septiembre; 3(3): p. 1-4.
25. Menendez E, Delgado E, Fernandez-Vega F, Prieto MA, Bordiu E, Calle , et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Revista Española de Cardiología*. 2016 Junio; 69(6): p. 572-578.
26. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009 Febrero; 94(2): p. 351-365.

ANEXOS

Se adjuntan los certificados de calidad del laboratorio:



BIO-RAD

Certificate of Achievement

EQAS External Quality Assurance Services

HOSPITAL UNIV. MARQUES DE VALD

Laboratory 1877

Has successfully completed the Quality Assessment Program for

Clinical Chemistry (Monthly)

Cycle 16: July 2017 – June 2018

Andy Quintanar

Andy Quintanar
Scientific and Professional
Affairs Manager
Bio-Rad Laboratories
8000 Leontine Road
Irvine, CA 92618 USA



HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECAÑAS
SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA



2018 - 2019

Certificate of Proficiency

This is to certify that

*Laboratorio de Endocrinología, Servicio de Bioquímica Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Planta -1, Torre B
Avda. de Valdecilla s/n
39008 Santander*

has participated in the international
25 Hydroxyvitamin D EQAS
and has met the performance target*
set by the DEQAS Advisory Panel

* 75% or more results fell within $\pm 25\%$ of the Target Value

Advisory Panel

Glenville Jones • Jacqueline Berry • Etienne Cavalier
Ramon Durazo-Arvizu • Elaine Gunter
Karen Phinney • Christopher Sempos • Patrick Twomey

Dr Emma Walker

Dr Emma Walker FRCPath
DEQAS Organiser



VITAMIN D EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT SCHEME

